



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



Τομέας Παθολογίας

Νεφρολογική Κλινική Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

Διευθυντής: Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας
Ιωάννης Στεφανίδης

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΕΤΟΣ 2009-2010

Η επίδραση της άσκησης στην ευρωστία ασθενών με
χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που πάσχουν από το
σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών

ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΣ Δ. ΓΙΑΝΝΑΚΗ MSc

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Λάρισα, 2010



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



Τομέας: Παθολογίας

Νεφρολογική Κλινική Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

Διευθυντής: Αναπληρωτής Καθηγητής Ιωάννης Στεφανίδης

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΕΤΟΣ 2009-2010

Η επίδραση της άσκησης στην ευρωστία ασθενών με
χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που πάσχουν από το
σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών

ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΣ Δ. ΓΙΑΝΝΑΚΗ MSc

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Λάρισα, 2010

© Χριστόφορος Δ. Γιαννάκη

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Νόμος 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2)

**Ποτέ δε συμβαίνει να έχεις μια επιθυμία
χωρίς να έχεις συγχρόνως και τη δύναμη
για την πραγματοποίησή της.**

**Μπορεί ωστόσο ν' αναγκαστείς να
εργαστείς γι' αυτό!**

P. Μπαχ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδες
Ευχαριστίες	7-8
Περίληψη	9-10
Abstract	11-12
Κατάλογος Σχημάτων και Πινάκων	13-14
Ονόματα και ιδιότητες των μελών της Τριμελούς και Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής	115-16
Σύντομο βιογραφικό σημείωμα Χριστόφορου Δ. Γιαννάκη	17-20
Κεφάλαιο 1- Εισαγωγή	21-26
Στόχοι διδακτορικής διατριβής	26-27
Σημαντικότητα της παρούσας διατριβής	28-29
Ερευνητικές Υποθέσεις	28-30
Περιορισμοί της έρευνας	31
Κεφάλαιο 2- Ανασκόπηση βιβλιογραφίας	32
Γενικά στοιχεία για το Σύνδρομο Ανήσυχων Ποδιών (ΣΑΠ)	33-36
Φαινότυποι του ΣΑΠ	36
Γενετική του ΣΑΠ	37
Παθοφυσιολογία του ΣΑΠ	37-40
Κριτήρια διάγνωσης του ΣΑΠ	40-45
Επιπολασμός του ΣΑΠ	45-46
Επιπτώσεις του ΣΑΠ	46-48
Θεραπεία του ΣΑΠ	48-56
Κεφάλαιο 3: ΣΑΠ στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς: επίδραση στη λειτουργική ικανότητα, μυϊκή και σωματική σύσταση και ποιότητα ζωής	57-81

Κεφάλαιο 4: Η επίδραση της οξείας αερόβιας άσκησης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης στην κινητική ανησυχία αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με ΣΑΠ	82-96
Κεφάλαιο 5: Η επίδραση της αερόβιας προπόνησης και των ντοπαμινεργικών αγωνιστών στην ευρωστία αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με ΣΑΠ	97-123
Κεφάλαιο 6: Η επίδραση του συνδυασμού αερόβιας προπόνησης και ντοπαμινεργικών αγωνιστών στην ευρωστία αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με ΣΑΠ	124-146
Κεφάλαιο 7: Γενικά Συμπεράσματα –Συζήτηση	147-151
Κεφάλαιο 8- Επίλογος	152-154
Βιβλιογραφία	155-165
Παραρτήματα	166-183

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Καταρχήν θα ήθελα να ευχαριστήσω το Ινστιτούτο Σωματικής Απόδοσης και Αποκατάστασης του Κέντρου Έρευνας Τεχνολογίας και Ανάπτυξης Θεσσαλίας και ιδιαίτερα τον διευθυντή του καθ. Γιάννη Κουτεντάκη, και τον υπεύθυνο του Εργαστηρίου Κλινικών Μελετών Δρ Σακκά για την διδακτορική υποτροφία που έλαβα ώστε να είναι εφικτή η ολική αφοσίωση μου στην διεξαγωγή της διατριβής αυτής.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλαν ουσιαστικά στην εκπόνηση και την ολοκλήρωση αυτής της διατριβής. Οι εμπειρίες και η γνώση που απέκτησα σε όλα αυτά τα χρόνια είναι σίγουρα πολλές και ανεκτίμητες και είμαι σίγουρος ότι θα αποτελέσουν γερή βάση για την μετέπειτα επαγγελματική μου εξέλιξη.

Μέσα από την διαδικασία των σπουδών μου αναπτύχθηκε τόσο ο χαρακτήρας μου όσο και η προσωπικότητα μου, αλλά σημαντική βελτίωση διαπίστωσα στον τρόπο με τον οποίο αντιλαμβάνομαι και επιλύω τα επιστημονικά προβλήματα. Όλα αυτά νιώθω ότι με έκαναν έναν καλύτερο άνθρωπο, δίνοντας μου την δυνατότητα να ενεργώ καλύτερα και πιο αποδοτικά μέσα στην κοινωνία αλλά και στο εργασιακό μου περιβάλλον.

Όλα τα παραπάνω δεν θα μπορούσαν να πραγματοποιηθούν εάν στα χρόνια των διδακτορικών μου σπουδών δεν συνεργαζόμουν με τους κατάλληλους ανθρώπους στα διάφορα εργαστήρια και τμήματα του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας αλλά και τοπικά νοσοκομεία στα οποία πέρασα το μεγαλύτερο μέρος του χρόνου μου.

Ευχαριστώ θερμά τους επιβλέποντες καθηγητές της τριμελούς επιτροπής της διδακτορικής μου διατριβής, Δρ. Ιωάννη Στεφανίδη, Δρ. Γιάννη Κουτεντάκη και Δρ. Γεώργιο Κουκούλη, για τη βοήθεια, τις συμβουλές και την καθοδήγηση τους κατά την διάρκεια της όλης προσπάθειας. Επίσης ιδιαίτερες ευχαριστίες θέλω να εκφράσω στους Δρ Χριστίνα Καρατζαφέρη, Δρ Γεώργιο Χατζηγεωργίου, Δρ. Βασίλειο Λιακόπουλο, Δρ. Νικόλαο Τσιάννα, Δρ. Πάρη Ζυγούλη, Δρ. Ελευθέριο Λαβδά, Δρ. Ευθύμιο Ατματζίδη, και τις Προϊσταμένες στο ΠΓΝ-Λάρισας κα Ουσταμπασίδου και στο ΓΝ Τρικάλων κα Κομπόλια, για την πολύτιμη βοήθεια τους σε πολύ σημαντικά σημεία της διατριβής αλλά και για τις χρήσιμες συζητήσεις και συνεργασία κατά την διάρκεια των ετών αυτών.

Ευχαριστώ θερμά και τους ασθενείς των μονάδων οι οποίοι δέχτηκαν να συμμετάσχουν εθελοντικά στα διάφορα πρωτόκολλα και προγράμματα, βοηθώντας με έτσι να πραγματοποιήσω την παρούσα έρευνα στα πλαίσια των διδακτορικών μου σπουδών. Χωρίς την συμμετοχή τους η διατριβή δεν θα υλοποιούνταν.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω το ιατρικό, νοσηλευτικό και διοικητικό προσωπικό των μονάδων τεχνητού νεφρού του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας και του Γενικού Νοσοκομείου Τρικάλων για την άψογη από κάθε πλευρά συνεργασία τους και το «οικογενειακό» κλίμα που είχαν φτιάξει στις μονάδες, παράγοντες που με βοήθησαν πολύ στο να καταφέρω να διεκπεραιώσω με επιτυχία τα παρεμβατικά προγράμματα και τις μετρήσεις οι οποίες αναφέρονται στην παρούσα διατριβή.

Επίσης θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες τους συνεργάτες μου στο Ινστιτούτο Σωματικής Απόδοσης και Αποκατάστασης αλλά και στο Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής στα Τρίκαλα για την στήριξη και την συνεργασία τους σε όλα τα στάδια των σπουδών μου.

Επίσης, να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την γραμματέα του Ινστιτούτου Σωματικής Απόδοσης και Αποκατάστασης κα Τσιότρα, την γραμματέα της Νεφρολογικής κλινικής του ΠΓΝ Λάρισας κα Φιλιπποπούλου και την γραμματέα του Τμήματος Ιατρικής κα Καρανίκα για την βοήθεια τους σε όλη την πορεία της διατριβής.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να πω και στην οικογένεια μου για την στήριξη τους αλλά και στο ότι σεβάστηκαν τις όποιες αποφάσεις μου σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Τέλος θέλω να ευχαριστήσω με όλη μου την καρδιά τον άνθρωπο με τον οποίο πέρασα το μεγαλύτερο μέρος της όλης διαδικασίας για την εκπόνηση της διατριβής αυτής, τον Δρ Γεώργιο Σακκά. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα γιατί παράλληλα με την άριστη επίβλεψη και συντονισμό της όλης διαδικασίας, μου φέρθηκε με τον καλύτερο τρόπο και εντός αλλά και εκτός του πλαισίου αυτής της διατριβής, ενεργώντας πάντοτε ανθρώπινα και με κατανόηση, βοηθώντας με αφάνταστα και δίνοντας μου δύναμη για να μπορέσω να ολοκληρώσω το έργο αυτό. Η συμπεριφορά και η επίβλεψη του Δρ Σακκά προς το άτομο μου σε όλη τη διαδικασία θα μου μείνει για πάντα αξέχαστη αλλά και θα είναι πρότυπο για το πώς κι εγώ θα πρέπει να ενεργήσω σε αντίστοιχες περιπτώσεις στο μέλλον.

Σας ευχαριστώ όλους,

Χριστόφορος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Σύνδρομο των Ανήσυχων Ποδιών (ΣΑΠ) είναι μια πολύ συχνή αισθητικο-κινητική διαταραχή στους αιμοκαθαιρόμενους (ΑΚ) ασθενείς, γνωστή και ως ουραιμικό ΣΑΠ. Στόχος της παρούσας διατριβής ήταν να διερευνήσει: 1) την επίδραση της οξείας και χρόνιας άσκησης στα κινητικά και κλινικά συμπτώματα του ΣΑΠ αντιστοίχως καθώς επίσης και 2) την αποτελεσματικότητα της αερόβιας προπόνησης και/ή των ντοπαμινεργικών αγωνιστών (ΝΑ) στην ευρωστία και ποιότητα ζωής των ΑΚ ασθενών με ΣΑΠ.

Στην παρούσα διατριβή πραγματοποιήθηκαν συνολικά 4 πειραματικές μελέτες. Στην πρώτη μελέτη εξετάσαμε τις διαφορές μεταξύ ΑΚ ασθενών με και χωρίς ΣΑΠ σε παραμέτρους όπως λειτουργική ικανότητα, μυϊκή και σωματική σύσταση, επίπεδα κατάθλιψης, επίπεδα ημερήσιας υπνηλίας και ποιότητα ζωής. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι οι ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ παρουσιάζουν σημαντικές αλλαγές στην ποιότητα ζωής, στην ποιότητα του ύπνου και στα συμπτώματα κατάθλιψης ενώ παράλληλα παρατηρήθηκαν ακόμη μεγαλύτερα επίπεδα μυϊκής ατροφίας στους ασθενείς με ΣΑΠ εν συγκρίσει με τους ασθενείς χωρίς ΣΑΠ.

Στη δεύτερη μελέτη εξετάστηκε η επίδραση μιας μεμονωμένης συνεδρίας αερόβιας άσκησης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης στην κινητική ανησυχία που εμφανίζεται κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης σε ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι τόσο η ήπια όσο και η έντονη άσκηση μείωσαν τις περιοδικές κινήσεις των άκρων (ΠΚΑ) μόνο στους ασθενείς με ΣΑΠ κατά 34% και 29% αντίστοιχα εν συγκρίσει με το σενάριο το οποίο δεν περιλάμβανε άσκηση.

Η τρίτη μελέτη ήταν μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία εξετάστηκε η επίδραση της χρόνιας αερόβιας προπόνησης, ή των ντοπαμινεργικών αγωνιστών (ΝΑ), ή του εικονικού φαρμάκου (placebo) στην ευρωστία ΑΚ ασθενών με ΣΑΠ. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι τόσο η αερόβια προπόνηση αλλά και η θεραπεία με ΝΑ μπορούν να μειώσουν σημαντικά τα συμπτώματα του ΣΑΠ σε ΑΚ ασθενείς. Επιπλέον, η αερόβια άσκηση μπορεί να βελτιώσει παράλληλα την μυϊκή μάζα, την φυσική κατάσταση και την ποιότητα ζωής των ΑΚ ασθενών με ΣΑΠ ενώ μπορεί να μειώσει σημαντικά την λιπώδη διήθηση στους σκελετικούς μύες. Αντίθετα, οι ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο παρουσίασαν σημαντικές μειώσεις στην άλιπη σωματική μάζα των κάτω άκρων μετά τους 6 μήνες της παρέμβασης ενώ παράλληλα αυξήθηκαν ακόμη περισσότερο τα επίπεδα των συμπτωμάτων κατάθλιψης των ασθενών.

Τέλος, στην τελευταία μελέτη η οποία ήταν μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, εξετάστηκε η επίδραση του συνδυασμού αερόβιας προπόνησης και ΝΑ ή αδρανούς φαρμάκου στην ευρωστία ΑΚ ασθενών με ΣΑΠ. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι και οι δύο προσεγγίσεις επιφέρουν εξίσου σημαντικές μειώσεις στην

σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΠ και τα επίπεδα κατάθλιψης ενώ αυξάνουν παράλληλα τη φυσική κατάσταση των ασθενών. Μόνο όμως ο συνδυασμός αερόβιας άσκησης και ΝΑ μπορεί να επιφέρει ευεργετικές προσαρμογές στην σύσταση και το μέγεθος των σκελετικών μυών των ασθενών.

Συμπερασματικά, η παρούσα διδακτορική διατριβή παρουσιάζει για πρώτη φορά σημαντικά δεδομένα στον χώρο του ουραιμικού ΣΑΠ. Εν ολίγοις, έχουμε δείξει ότι τόσο η οξεία όσο και η χρόνια αερόβια άσκηση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης μπορούν να αποτελέσουν μια ασφαλή και αποτελεσματική προσέγγιση στην μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ ενώ παράλληλα η χρόνια άσκηση μπορεί να βελτιώσει την ευρωστία και ποιότητα ζωής των συγκεκριμένων ασθενών. Επιπλέον, αποδείξαμε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μικρής δόσης των ΝΑ στα συμπτώματα του ουραιμικού ΣΑΠ και στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ουραιμικό ΣΑΠ. Τέλος, όπως αποδεικνύεται μέσα από τα αποτελέσματα της παρούσης διατριβής, η αποτελεσματικότερη προσέγγιση για την βελτίωση της μυϊκής σύστασης και της μυϊκής ατροφίας των ασθενών είναι αυτή του συνδυασμού αερόβιας άσκησης και των ντοπαμινεργικών αγωνιστών.

ABSTRACT

Restless Legs Syndrome (RLS) is a very common sensorimotor disorder in the hemodialysis (HD) population. The current PhD thesis aimed to examine: 1) whether acute and chronic intradialytic exercise could affect motor and clinical symptoms of RLS respectively and 2) whether aerobic exercise training and dopamine agonists could promote significant benefits in the RLS-HD patients overall health and quality of life

In this PhD thesis, 4 different projects were performed. In the first project, we examined the differences between the HD patients with and without RLS in parameters such as muscle and body composition, physical performance and quality of life. We found that the low level of life's quality observed in the RLS-HD patients, compared to their non-RLS counterparts, seems to be mainly due to mental and sleep factors. Increased evidences of muscle atrophy are also observed in the RLS group attributed to the lack of restorative sleep. In contrast, RLS did not seem to significantly worsen any further the already diminished functional capacity and bodily characteristics of HD patients.

In the second project we investigated the effects of a single bout of exercise during the hemodialysis session in intradialytic motor restlessness. We found that both light and heavy intradialytic exercise reduces periodic limb movements in RLS-HD patients by 34% and 29% respectively, compared to the no-exercise scenario.

The aim of the third project (double blind, randomized, placebo-controlled study) was to examine the effects of a 6-month intervention with dopamine agonists or with exercise training on physical parameters and RLS symptoms in patients receiving HD therapy. Both 6-month aerobic exercise and dopamine agonists' treatments could be considered as effective and safe therapeutic approaches for uremic RLS, improving in parallel the QoL. However, only exercise was effective in terms of increasing physical performance and improving muscle and body composition parameters, whereas a significant impairment in the depression symptoms was observed in the placebo group.

Finally, the aim of the last project (double blind, randomized, placebo-controlled study) was to investigate the effects of effects of a six month combination of dopamine agonists and exercise training in physical performance, body and muscle composition, RLS symptoms and quality of life in patients with uremic RLS. We found that both interventions were effective in the amelioration of RLS symptoms and in the improvement of physical performance, however only the combination of dopamine agonists and exercise was effective in the improvement of skeletal muscle composition and size characteristics.

In conclusion, the current PhD thesis provides novel and significant data in the field of uremic RLS. Briefly, we have shown that both chronic and acute exercise is effective in the reduction of RLS symptoms; moreover chronic exercise could improve in parallel the patient's quality of life and physical parameters. In addition, we have confirmed the effectiveness and safety of the low dose of the dopamine agonist ropinirole in treating and improving the quality of life of the uremic RLS patients. Finally, it seems that the optimal approach in terms of improving muscle composition and size in the uremic RLS patients is the combination of aerobic exercise training and dopamine agonists.

Κατάλογος Σχημάτων, Πινάκων και Εικόνων

	Σελίδες
Εικόνα 2.1: Ο Άγγλος γιατρός Thomas Willis και ο Σουηδός Νευρολόγος Karl-Axel Ekbom: οι πρωτοπόροι επιστήμονες στο χώρο του ΣΑΠ	34
Πίνακας 2.1: Διαγνωστικά κριτήρια του Συνδρόμου των Ανήσυχων Ποδιών	44
Πίνακας 2.2: Διαγνωστικά κριτήρια του φαινομένου της επιδείνωσης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ (augmentation)	53
Πίνακας 3.1: Παρουσίαση των χαρακτηριστικών των ασθενών με βάση τη διάγνωση του Συνδρόμου των Ανήσυχων Ποδιών	68
Πίνακας 3.2: Δεδομένα για τη λειτουργική ικανότητα, επίπεδα συμπτωμάτων κατάθλιψης, ημερήσια υπνηλία και ποιότητα του ύπνου, κατανεμημένα με βάση τη διάγνωση του ΣΑΠ	69
Πίνακας 3.3: Παράμετροι σύστασης του σώματος και των σκελετικών μυών του μηρού κατανεμημένοι με βάση τη διάγνωση του Συνδρόμου των Ανήσυχων Ποδιών	70
Γράφημα 3.1: Κλίμακες του ερωτηματολογίου της ποιότητας ζωής SF-36, κατανεμημένες με βάση τη διάγνωση του Συνδρόμου των Ανήσυχων Ποδιών.....	71
Εικόνα 4.1: Άσκηση σε εργοποδήλατο κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης.....	86
Γράφημα 4.1: Διαχωρισμός των ασθενών της μελέτης σε δύο ομάδες: ομάδα ΣΑΠ και ομάδα χωρίς ΣΑΠ	90
Πίνακας 4.1: Χαρακτηριστικά των ασθενών με βάση την ύπαρξη ή όχι του ΣΑΠ	91
Γράφημα 4.2: Η επίδραση των τριών εξεταζόμενων σεναρίων στον δείκτη των περιοδικών κινήσεων των άκρων ανά ώρα της αιμοκάθαρσης σε ασθενείς με ή χωρίς το ΣΑΠ	92
Γράφημα 5.1: Πειραματικός σχεδιασμός της μελέτης	101
Γράφημα 5.2: Διαχωρισμός των ασθενών της μελέτης σε τρεις ομάδες: ομάδα άσκησης, ομάδα ντοπαμινεργικών αγωνιστών και ομάδα	108

εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 5.1: Παρουσίαση των χαρακτηριστικών των ασθενών κατανεμημένων με βάση την παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης	109
Πίνακας 5.2: Δεδομένα των ασθενών αναφορικά με τη λειτουργική ικανότητα με βάση την παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης	110
Πίνακας 5.3: Δεδομένα των ασθενών αναφορικά με τα επίπεδα των συμπτωμάτων κατάθλιψης, την ημερήσια υπνηλία, την ποιότητα του ύπνου και την σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, κατανεμημένα με βάση την παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης	111-112
Πίνακας 5.4: Παράμετροι σύστασης του σώματος των ασθενών μέσω της μεθόδου DEXA κατανεμημένες με βάση την παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης	113-114
Πίνακας 5.5: Παράμετροι σύστασης των μυών του μηρού των ασθενών από τον Αξονικό Τομογράφο κατανεμημένες με βάση την παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης	115
Γράφημα 6.1: Πειραματικός σχεδιασμός της μελέτης	127
Γράφημα 6.2: Διαχωρισμός των ασθενών της μελέτης σε δύο ομάδες: ομάδα ντοπαμινεργικών αγωνιστών και ομάδα εικονικού φαρμάκου	133
Πίνακας 6.1: Παρουσίαση των χαρακτηριστικών των ασθενών κατανεμημένων με βάση την παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης	134
Πίνακας 6.2: Δεδομένα των ασθενών αναφορικά με τη λειτουργική ικανότητα κατανεμημένα με βάση την παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης	135
Πίνακας 6.3: Δεδομένα των ασθενών αναφορικά με τα επίπεδα των συμπτωμάτων κατάθλιψης, την ημερήσια υπνηλία και την ποιότητα του ύπνου, κατανεμημένα με βάση την παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης.....	136-137
Πίνακας 6.4: Παράμετροι σύστασης του σώματος και των μυών των ασθενών μέσω της μεθόδου DEXA και Αξονικού Τομογράφου, κατανεμημένες με βάση την παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης.....	138-139

Ονόματα και ιδιότητες των μελών της Τριμελούς και Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Τριμελής Επιτροπή

1. Αναπληρωτής καθηγητής Ιωάννης Παθολογίας/Νεφρολογίας Στεφανίδης
(Επιβλέπων Καθηγητής της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής)
Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Καθηγητής Εργοφυσιολογίας Γιάννης Κουτεντάκης
Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Αναπληρωτής καθηγητής Ενδοκρινολογίας Γεώργιος Κουκούλης
Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Εκκρίθηκε από τα μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (8/7/2010)

1. Αναπληρωτής καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας Ιωάννης Στεφανίδης
Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Καθηγητής Εργοφυσιολογίας Γιάννης Κουτεντάκης
Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Αναπληρωτής καθηγητής Ενδοκρινολογίας Γεώργιος Κουκούλης
Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
4. Καθηγητής Φυσιολογίας Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης
Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
5. Καθηγητής Καρδιολογίας Φίλιππος Τρυποσκιάδης
Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
6. Αναπληρωτής καθηγητής Νευρολογίας Γεώργιος Χατζηγεωργίου
Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

7. Επίκουρος καθηγήτρια Φυσιολογίας της Άσκησης Χριστίνα Καρατσαφέρη

Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Σύντομο βιογραφικό σημείωμα Χριστόφορου Δ. Γιαννάκη

Προσωπικές πληροφορίες:

Όνομα: Χριστόφορος Γιαννάκης του Δημητρίου

Ημερομηνία Γέννησης: 26/05/1981

Τόπος Γέννησης: Λεμεσός, Κύπρος

Υπηκοότητα: Κυπριακή

Ξένες Γλώσσες: Αγγλική

Διεύθυνση: Αντισθένους 11 β, Πέτρου και Παύλου, ΤΚ 3086, Λεμεσός Κύπρος

Διεύθυνση Επικοινωνίας: Κονδύλη 28, ΤΚ 42100, Τρίκαλα, Ελλάδα

Τηλέφωνο: 0035799-194808 (Κύπρος), 0030-6973833115 (Ελλάδα)

Email: giannaki@med.uth.gr, chrgiannaki@hotmail.com

Εκπαίδευση:

2007- Σήμερα: Υποψήφιος Διδάκτορας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα, Ελλάδα

2005-2006: Μεταπτυχιακό στην «Φυσιολογία της Άσκησης», Τμήμα Επιστημών του Αθλητισμού και της Άσκησης, Πανεπιστήμιο Liverpool John Moores University, Λίβερπουλ, Ηνωμένο Βασίλειο

2001-2005: Πτυχίο Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τρίκαλα, Ελλάδα. Βαθμός Πτυχίου: Άριστα (9,16 στα 10)

Διακρίσεις- Υποτροφίες:

2007-2010: Διδακτορικός Υπότροφος: Ινστιτούτο Σωματικής Απόδοσης και Αποκατάστασης, Κέντρο Έρευνας, Τεχνολογίας και Ανάπτυξης Θεσσαλίας, Ελλάδα

2008: Η εργασία με τίτλο: Αντίσταση στην ινσουλίνη και σύνοδες διαταραχές σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (Ν. Ουσταμπασίδου, **Χ. Γιαννάκη**, Ε. Τσικρικά, Ο. Κοταρέλα, Β. Λιακόπουλος, Ι. Στεφανίδης) που ανακοινώθηκε στο 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσηλευτών Νεφρολογίας, Πόρτο Χέλι 29 Μαΐου - 1 Ιουνίου 2008 τιμήθηκε με το Γ' βραβείο καλύτερης εργασίας.

2008: Η εργασία με τίτλο: Body composition, skeletal muscle size and functionality in dialysis patients suffering from restless legs syndrome (Ν. Oustabasidou, **C. Giannaki**, G. Sakkas, C. Karatzaferi, G. Hadjigeorgiou, V. Liakopoulos, Y. Koutedakis, I. Stefanidis)

που ανακοινώθηκε στο 37th EDTNA/ERCA International Conference, 6-9 September 2008, Prague, Czech Republic, τιμήθηκε με το *EDTNA/ERCA National Scholarship Award 2008*.

2001-2005: Τέσσερις φορές υπότροφος του Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών (Ι.Κ.Υ) της Ελλάδας για άριστη επίδοση στις σπουδές και για το ήθος του στο Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Δημοσιεύσεις:

Άρθρα σε Διεθνή Επιστημονικά Περιοδικά της βάσης δεδομένων Medline:

1. **Giannaki CD**, Sakkas GK, Hadjigeorgiou GM, Patramani G, Lavdas E, Liakopoulos V, Karatzaferi C, Koutedakis Y, Stefanidis I. Non-pharmacological management of periodic limb movements during hemodialysis session in patients with uremic RLS. Accepted in the ASAIO Journal- ASAIO-D-10-00056R1 (*Impact factor 2009: 1.38*)
2. **Giannaki CD**, Sakkas GK, Hadjigeorgiou GM, Liakopoulos V, Anifandis G, Karatzaferi C, Koutedakis Y, Stefanidis I. Quality of life score is primarily affected by the mental rather than the physical component in patients with Restless Legs Syndrome. *Movement Disorders*, 25 (1): 135-136 (2010) (Impact Factor 2009: 4.01)
3. Sakkas GK, Karatzaferi C, Zintzaras E, **Giannaki CD**, Liakopoulos V, Lavdas E, Damani E, Liakos N, Fezoulidis I, Koutedakis Y and Stefanidis I. Liver fat, visceral adiposity and sleep disturbances contribute to the development of insulin resistance and glucose intolerance on non diabetic dialysis patients. *American Journal of Physiology- Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 295: R1721-R1729 (2008) (Impact Factor 2009: 3.05)
4. **Giannaki CD**, Oxborough D and George K. Diastolic Doppler Flow and tissue-Doppler velocities during, and in recovery from, low intensity supine exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 33 (5): 896-902 (2008) (Impact Factor 2009: 1.96)
5. Liakopoulos V, Sakkas GK, **Giannaki CD**, Giannopoulou M, Eleftheriadis T and I Stefanidis I. Factors affecting quality of sleep in dialysis patients: preliminary polysomnographic evidence. *Renal Failure*, 30(4): 475-476 (2008) (Impact Factor 2009: 0.84)
6. Sakkas G, Hadjigeorgiou GM, Karatzaferi C, Maridaki MD, **Giannaki CD**, Mertens PR, Rountas C, Vlychou M, Liakopoulos V, Stefanidis I. Intradialytic aerobic exercise training ameliorates symptoms of Restless Legs Syndrome and improves functional capacity in patients on hemodialysis: A pilot study. *ASAIO J*, 54: 185-90 (2008) (Impact Factor 2008:1.38)
7. Sakkas GK, Karatzaferi C, Liakopoulos V, Maridaki M, Lavdas E, **Giannaki CD**, Gourgoulisanis KI and Stefanidis I. Polysomnographic evidence of sleep apnoea disorders in lean and overweight haemodialysis patients. *Journal of Renal Care*, 33(4), 159-164 (2007)

- Άρθρα υπό κρίση (under review)

1. **Giannaki CD**, Sakkas GK, Karatzaferi C, Hadjigeorgiou GM, Liakopoulos V, Lavdas E, Tsianas N, Koutedakis Y, Stefanidis I. New insights into uremic Restless Legs Syndrome: Effect on physical performance and functioning, body and muscle composition Submitted in *Kidney International (Impact Factor 2009: 6.19)*
2. Tsiotra CD, Flouris AD, Misailidi M, **Giannaki C**, Nevill AM, Lane AM, Koutedakis Y. Effects of an exercise training programme in children with and without Developmental Coordination Disorder. Submitted in the *Journal of Medicine and Science in Sports (Impact Factor 2009: 1.38)*

Πρόσφατες Δημοσιευμένες Περιλήψεις Ανακοινώσεων:

1. Sakkas GK, **Giannaki CD**, Patrikalou E, Founta P, Liakopoulos V, Stefanidis I. General fatigue in hemodialysis patients. 5th Cachexia conference, December 5-8, Barcelona, Spain, 2009
2. Sakkas GK, Karatzaferi C, Lavdas E, **Giannaki CD**, Liakopoulos V, Koutedakis Y, Stefanidis I. Insulin resistance and glucose intolerance in patients receiving hemodialysis therapy. Book of abstracts: 36th International Congress of Physiological Sciences, July 27-August 1st, Kyoto Japan, 2009
3. **Γιαννάκη Χ**, Καρατζαφέρη Χ, Χατζηγεωργίου Γ, Τσακνάκη Ε, Κουτεντάκης Γ, Στεφανίδης Ι, Σακκάς Γ. Η επίδραση της οξείας αερόβιας άσκησης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης στις περιοδικές κινήσεις των άκρων. Πρακτικά συνεδρίου; 3^η Συνάντηση Βιοχημείας και Φυσιολογίας της Άσκησης, 17^ο Διεθνές Συνέδριο Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, 22-24 Μαΐου, Κομοτηνή, Ελλάδα, σελ 15, 2009
4. **Giannaki CD**, Sakkas GK, Hadjigeorgiou GM, Liakopoulos V, Lavdas E, Karatzaferi C, Arampatzis S, Koutedakis Y and Stefanides I. Counteracting restlessness during hemodialysis session: a non-pharmacological approach. Book of Abstracts: World Congress of Nephrology, May 22-26, Milan, Italy, 2009
5. GK Sakkas, V Liakopoulos, **CD Giannaki**, GM Hadjigeorgiou, C Karatzaferi, M Misailidi, E Tsaknaki, E Lavdas, I Stefanidis. Optimizing exercise regimes for the amelioration of RLS symptoms in hemodialysis patients. Conference Proceedings 5th International Congress in Quality of Life in Chronic Renal Failure, 13-14 February, pp. 37, Thessaloniki, Greece, 2009
6. N. Oustampasidou, C.D Giannaki, G.K Sakkas, C. Karatzaferi, G. M Hadjigeorgiou, V. Liakopoulos, Y. Koutedakis, I. Stefanidis. Body composition, skeletal muscle size and functionality in dialysis patients suffering from Restless Legs Syndrome. *Book of Abstracts: 36th EDTNA/ERCA International conference, 6-9 September, Prague, Czech Republic, 2008*
7. Sakkas GK, **Giannaki CD**, Liakopoulos V, Anagnostopoulos HS, Oustabasidou N, Atmatzidis E, Stefanidis I. Liver fat levels predispose for insulin resistance and glucose intolerance in patients receiving dialysis therapy. *Book of Abstracts: XIV International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal*

- Disease, 11-15 June, Marseilles, France, 2008. Supplement to Journal of Renal Nutrition, vol 18, No 3, Suppl. 1,p.S32, May 2008*
8. Ουσταμπασίδου Ν, **Γιαννάκη Χ**, Τσικρίκα Ε, Κοταρέλα Ό, Λιακόπουλος Β, Στεφανίδης Ι. Αντίσταση στην Ινσουλίνη και συνοδές διαταραχές σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Πρακτικά Συνεδρίου: *8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσηλευτών Νεφρολογίας*, 29 Μαΐου- 1 Ιουνίου, Πόρτο Χέλι, Ελλάδα, 2008
 9. **Giannaki C**, Sakkas G, Hadjigeorgiou G, Karatzaferi C, Papavasileiou V, Giannopoulou M, Liakopoulos V, Koutedakis Y, Stefanidis I. Book of Abstracts: Muscle function and size, quality of life and body composition in hemodialysis patients suffering from restless legs syndrome. *XLV ERA-EDTA Congress, May 10-13, 2008, Stockholm, Sweden. Nephrology Dialysis Transplantation, Vol 1, Suppl.2: ii51, June 2008*
 10. **Giannaki CD**, Oxborough D, George K. The impact of an increase in heart rate upon Doppler flow and tissue-Doppler velocities during diastole. Conference Proceedings: *2nd Meeting of Biochemistry and Physiology of Exercise, 16th International Congress of Physical Education and Sport, 16-18 May, Komotini, Greece, p. 10, 2008*
 11. Sakkas GK, **Giannaki CD**, Anagnostopoulos HS, Kanaki A, Liakopoulos V, Stefanidis I. Sleep apnoea disorders related muscle abnormalities in patients receiving dialysis therapy. Book of Abstracts: *6th Annual Conference in Prevention in Renal Disease, September 27-29, Toronto, Canada, 2007*
 12. Sakkas GK, **Giannaki CD**, Anagnostopoulos HS, Kanaki A, Liakopoulos V, Stefanidis I. Intradialytic exercise training reduces restless legs syndrome symptoms and increases functional capacity in patients receiving dialysis therapy. Book of Abstracts: *6th Annual Conference in Prevention in Renal Disease, September 27-29, Toronto, Canada, 2007*

Δημοσιεύσεις σε Ελληνικά περιοδικά με σύστημα κριτών:

1. **Γιαννάκη Δ. Χριστόφορος**, Αναγνωστόπουλος Σ. Χαράλαμπος, Μπαλτσαβιά Κατερίνα, Λούζης Κωνσταντίνος, Βαϊνάς Ανδρέας, Λιακόπουλος Βασίλειος, Χατζηγεωργίου Γεώργιος, Στεφανίδης Ιωάννης: Η επίδραση ενός προγράμματος αερόβιας άσκησης στην βελτίωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου των ανήσυχων ποδιών σε αιμοκαθαιρομενους ασθενείς. 20: 131-138, *Ελληνική Νεφρολογία* (2008)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Σύνδρομο των Ανήσυχων Ποδιών (ΣΑΠ) (Restless Legs Syndrome) είναι μια αισθητικοκινητική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από μια ακαταμάχητη επιθυμία για κίνηση στα κάτω άκρα, η οποία συνήθως συνοδεύεται από δυσάρεστα συναισθήματα για τον πάσχοντα. Τα συμπτώματα συνήθως χειροτερεύουν όταν ο ασθενής αναπαύεται, και εμφανίζονται κυρίως κατά τις βραδινές ώρες με αποτέλεσμα την διακοπή του ύπνου και την διαταραχή της ηρεμίας του ασθενή. Τα συμπτώματα αυτά καταπραΰνονται προσωρινά με την κινητοποίηση των άκρων αλλά επιστρέφουν ξανά μετά από σύντομο χρονικό διάστημα (1).

Αυτός ο συνεχής κύκλος ηρεμίας-κίνησης των άκρων (ιδιαίτερα κατά τις ώρες ανάπαυσης) έχει ως αποτέλεσμα την αυξανόμενη κόπωση του ασθενή. Χρόνια κόπωση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της φυσικής κατάστασης και ως επακόλουθο αυτού, την μείωση των φυσικών δραστηριοτήτων που έχει ως συνέπεια την αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη (2). Παρ' όλα αυτά δεν γνωρίζουμε εάν αυτός ο συνεχής κύκλος ηρεμίας-κίνησης των άκρων μπορεί να επηρεάσει την λειτουργικότητα, το μέγεθος και την σύσταση των μυών των κάτω άκρων των ασθενών με ΣΑΠ.

Τα στοιχεία αναφορικά με την επίδραση του ΣΑΠ στην φυσιολογία και λειτουργικότητα του σκελετικού μυός είναι ελάχιστα. Συγκεκριμένα μονάχα μια μελέτη σε ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ έχει εξετάσει τα φυσιολογικά χαρακτηριστικά του σκελετικού μυός. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, στην οποία χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της μυϊκής βιοψίας, έδειξαν ότι ο σκελετικός μυς των ασθενών με πρωτογενές ΣΑΠ, παρουσιάζει σημαντική αναδιαμόρφωση στην γεωμετρία των τριχοειδών αγγείων. Οι συγγραφείς της συγκεκριμένης έρευνας παρουσιάζουν ως πιθανή εξήγηση των αποτελεσμάτων τους την αυξημένη ενεργοποίηση του σκελετικού μυός που επέρχεται λόγω της συνεχόμενων επεισοδίων κίνησης που χαρακτηρίζουν τα συμπτώματα του ΣΑΠ (3). Στον χώρο του ουραιμικού ΣΑΠ, εξ όσον γνωρίζουμε δεν υπάρχουν στοιχεία αναφορικά με την

επίδραση του συνδρόμου στην φυσιολογία, τη σύσταση και το μέγεθος του σκελετικού μυός.

Το ΣΑΠ μπορεί να είναι πρωτογενές, δηλαδή κληρονομικής αιτιολογίας και με γενετικό υπόβαθρο αλλά και δευτερογενές, ως αποτέλεσμα δηλαδή κάποιας άλλης νόσου/κατάστασης όπως χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, εγκυμοσύνη, δωρεά αίματος, νευροπάθεια και έλλειψη σιδήρου (4).

Το ΣΑΠ το οποίο είναι αποτέλεσμα της νόσου της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας (ΧΝΑ) είναι γνωστό σαν ουραιμικό ΣΑΠ, είναι πολύ κοινό στους αιμοκαθαιρόμενους (ΑΚ) ασθενείς και είναι ίσως ο πιο χαρακτηριστικός τύπος δευτερογενούς ΣΑΠ. Μάλιστα τα ποσοστά εμφάνισης του ουραιμικού ΣΑΠ είναι σημαντικά μεγαλύτερα από τα ποσοστά που αναφέρονται στον γενικό πληθυσμό (5).

Κάποια στοιχεία από έρευνες σε ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ αναφέρουν ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρουσιάζουν ακόμη χαμηλότερα επίπεδα ζωής, ποιότητας και ποσότητας του ύπνου και αυξημένη ημερήσια υπνηλία συγκριτικά με τους ΑΚ ασθενείς που δεν έχουν το σύνδρομο (6-9), κυρίως λόγω των αρνητικών επιπτώσεων που επιφέρει το σύνδρομο στον ύπνο των ασθενών. Αν και υπάρχουν σημαντικά στοιχεία σχετικά με την αρνητική επίδραση του συνδρόμου στην ποιότητα ζωής των ασθενών, παρόλα αυτά δεν είναι εξακριβωμένο εάν αυτές οι περαιτέρω μειώσεις οφείλονται σε παραμέτρους σχετιζόμενες με ψυχολογικούς-πνευματικούς παράγοντες ή σε σωματικούς παράγοντες. Κάποια στοιχεία σε ασθενείς με πρωτογενές και ουραιμικό ΣΑΠ αναφέρουν ότι τα χαμηλά επίπεδα ποιότητας ζωής τα οποία βιώνουν οι ασθενείς οφείλονται κυρίως σε ψυχολογικούς-πνευματικούς παράγοντες (π.χ κατάθλιψη, στρες) και στον ύπνο παρά σε σωματικούς παράγοντες (7, 10).

Αναφορές και στοιχεία από προσωπικές συνομιλίες με ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ κάνουν λόγο για εμφάνιση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ την ώρα της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης (11). Αυτό είναι λογικό από την στιγμή που ο ασθενής οφείλει να παραμένει σε σχετικά θέση ακινησίας και ηρεμίας ξαπλωμένος σε ένα κρεβάτι ή στην πολυθρόνα της αιμοκάθαρσης για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα (συνήθως 4 ώρες) έτσι ώστε να πραγματοποιηθεί η αιμοκάθαρση. Εφόσον είναι γνωστό ότι τα

συμπτώματα του ΣΑΠ εμφανίζονται ή είναι εντονότερα σε περιόδους ακινησίας και ανάπαυσης είναι λογικό να εμφανίζονται και στην αιμοκάθαρση. Πράγματι κάποια στοιχεία επιβεβαιώνουν ότι το ΣΑΠ μπορεί να εμφανιστεί και κατά τη διάρκεια των συνεδρίων της αιμοκάθαρσης (11). Εμφάνιση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ και κυρίως των κινητικών συμπτωμάτων μπορεί να προκαλέσουν μια αυξημένη κινητική ανησυχία στον ασθενή με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της ομαλής διεξαγωγής της συνεδρίας (π.χ λόγω μετακίνησης της αρτηριοφλεβικής φίστουλα), την ενόχληση του ασθενή αλλά και του προσωπικού της μονάδας του τεχνητού νεφρού. Εξ όσον γνωρίζουμε δεν υπάρχουν μέχρι τώρα στοιχεία στη βιβλιογραφία σχετικά με παρεμβάσεις (φαρμακολογικές και μη) για την μείωση της κινητικής ανησυχίας (motor restlessness) σε ΑΚ ασθενείς. Κάποια στοιχεία σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία αναφέρουν ότι η αερόβια άσκηση μπορεί να μειώσει ένα κινητικό χαρακτηριστικό και συναφή διαταραχή του ΣΑΠ, τις Περιοδικές Κινήσεις των Άκρων (ΠΚΑ) (Periodic Limb Movements) (12). Ωστόσο δεν γνωρίζουμε εάν μια τέτοια παρέμβαση θα μπορούσε να έχει ανάλογα θετικά αποτελέσματα και σε ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ μειώνοντας τις ΠΚΑ κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης.

Έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς με ΧΝΑ παρουσιάζουν σοβαρά συμπτώματα κόπωσης λόγω της ουραιμικής μυοπάθειας και νευροπάθειας (13). Αυτά εκδηλώνονται ως μυϊκή αδυναμία (14), σαν συνέπεια της σημαντικής μείωσης του μεγέθους των μυϊκών ινών σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (13), όπως επίσης και σημαντικά μειωμένη αεροβική ικανότητα (15). Μειωμένα επίπεδα φυσικής κατάστασης και λειτουργικής ικανότητας επιφέρουν σημαντικό περιορισμό στην ικανότητα του ασθενή (ειδικά του ηλικιωμένου) να ζει ανεξάρτητος και να λειτουργά επαρκώς μέσα στα πλαίσια των καθημερινών του αναγκών (16). Έχει ακόμαδειχθεί ότι η εφαρμογή σωματικής άσκησης έχει σημαντικά αποτελέσματα στην βελτίωση της φυσικής κατάστασης και της ποιότητας ζωής των ασθενών, χωρίς φυσικά αυτή η βελτίωση να επιφέρει ολική αποκατάσταση των προβλημάτων (17). Δηλαδή, ακόμα και μετά από χορήγηση, φαρμακευτικής ή άλλης βοήθειας, οι ασθενείς με ΧΝΑ παραμένουν αδύναμοι, πολύ συχνά κουρασμένοι, με πολύ χαμηλότερα επίπεδα φυσικής κατάστασης σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Το φαινόμενο αυτό ίσως να οφείλεται σε άλλους παράγοντες που δεν έχουν ακόμα ερευνηθεί συστηματικά

και σε βάθος και που ίσως επηρεάζουν αρνητικά την φυσική κατάσταση και την ποιότητα ζωής των ΑΚ ασθενών, όπως παράγοντες που σχετίζονται με τον ύπνο (διαταραχές του ύπνου). Μέχρι τώρα ελάχιστα είναι τα στοιχεία που γνωρίζουμε σχετικά με την επίδραση των διαταραχών του ύπνου στην φυσική κατάσταση και ποιότητα ζωής των ΑΚ ασθενών, παράγοντες τους οποίους θα ερευνήσουμε στην παρούσα διατριβή.

Στο χώρο του πρωτογενούς ΣΑΠ, μια μόνο μελέτη δημοσιευμένη το 2006 αναφέρεται στην επίδραση της άσκησης στα συμπτώματα του συνδρόμου, χωρίς όμως να εξετάζεται η επίδραση της άσκησης σε παραμέτρους σχετιζόμενες με την ποιότητα ζωής, με τη μυϊκή σύσταση και σύσταση του σώματος και την φυσική κατάσταση των ασθενών (18). Όσον αφορά το ουραιμικό ΣΑΠ. στοιχεία από τη πιλοτική μελέτη που πραγματοποίησε η ερευνητική μας ομάδα έδειξαν ότι ένα πρόγραμμα αερόβιας άσκησης 16 βδομάδων κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης μειώνει τα συμπτώματα του ΣΑΠ σε ΑΚ ασθενείς κατά 42%, όπως επίσης επιφέρει βελτιώσεις στην φυσική κατάσταση και ποιότητα ζωής των ασθενών (19). Εκτός από αυτή τη πιλοτική μελέτη δεν υπάρχει κάποια τυφλή-τυχαίοποιημένη μελέτη η οποία να ενισχύει και να επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα της προαναφερθείσας πιλοτικής μελέτης.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση ντοπαμινεργικών αγωνιστών (NA) μπορεί να μειώσει σημαντικά τα συμπτώματα του ΣΑΠ σε ασθενείς με πρωτογενές (20) αλλά και ουραιμικό ΣΑΠ (21). Η μοναδική μελέτη που εξετάζει την χρήση των NA (Ροπινιρόλη) σε ασθενείς με ΧΝΑ έδειξε ότι οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου καθώς επίσης και σημαντική αύξηση στην ποιότητα του ύπνου (21). Η μελέτη αυτή όμως δεν εξέτασε την επίδραση των NA σε άλλες παραμέτρους. Κατά συνέπεια δεν γνωρίζουμε εάν η χρήση των NA έχουν κάποια επίδραση στην κινητική (λειτουργική) κατάσταση των ασθενών (functional capacity) ή στην φυσική κατάσταση και γενικά στην βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους.

Υπόθεση μας είναι ότι από την στιγμή που η χρήση των NA μειώνει σημαντικά τα συμπτώματα του ΣΑΠ και βελτιώνει τον ύπνο (21) θα έχει και σημαντική επίδραση

στην φυσική κατάσταση των ασθενών. Επειδή η χρήση των ΝΑ έχει δείξει ότι μειώνει τα επίπεδα κόπωσης σε ασθενείς με Πάρκινσον μετά από παρατεταμένη μυϊκή συστολή (22) αλλά και ίσως να αυξήσει την απόδοση σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (23), υποθέτουμε ότι ο συνδυασμός της άσκησης και της χορήγησης των ΝΑ μπορεί να δρα αθροιστικά υπέρ της μεγιστοποίησης του αναβολικού ερεθίσματος της άσκησης. Ένας τέτοιος συνδυασμός με συνεργιστική δράση θα μπορούσε να επιταχύνει της διαδικασίες αποκατάστασης των φυσικών ικανοτήτων και να προσθέσει ποιότητα στην ζωή των ατόμων που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

1.1 Στόχοι της διδακτορικής διατριβής

Οι στόχοι της παρούσης διατριβής ήταν οι ακόλουθοι:

- 1) Να εξετάσει εάν οι ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στην σύσταση, στο μέγεθος και στη λειτουργία των σκελετικών μυών, στην ολική σωματική σύσταση, στην λειτουργική ικανότητα και κατ' επέκταση στην ποιότητα ζωής εν συγκρίσει με τους ΑΚ ασθενείς χωρίς ΣΑΠ.
- 2) Να ερευνήσει εάν μείωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ουραιμικό ΣΑΠ οφείλονται σε ψυχολογικούς ή σε σωματικούς παράγοντες οι οποίοι επηρεάζονται από την σοβαρότητα του συνδρόμου.
- 3) Να εξετάσει εάν η οξεία δράση μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης μπορεί να επιφέρει μείωση στην κινητική ανησυχία των άκρων σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΑΠ
- 4) Να διερευνήσει εάν ένα πρόγραμμα αερόβιας προπόνησης 24 βδομάδων κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης έχει επίδραση στην σύσταση και λειτουργία των σκελετικών μυών, στην λειτουργική ικανότητα των ασθενών, στην ολική σωματική σύσταση και στην ποιότητα ζωής των ΑΚ ασθενών με ΣΑΠ.
- 5) Να εξετάσει ένα η χορήγηση ΝΑ διάρκειας 24 εβδομάδων θα έχει κάποια επίδραση στην σύσταση και λειτουργία του σκελετικού μυός, στην λειτουργική

ικανότητα των ασθενών, στην σωματική σύσταση και στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ουραιμικό ΣΑΠ

6) Να εξετάσει πιθανή συνεργιστική δράση μεταξύ ενός προγράμματος αερόβιας προπόνησης κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης σε συνδυασμό με λήψη ΝΑ και διάρκειας 24 εβδομάδων στην βελτίωση της φυσικής κατάστασης, της λειτουργίας και σύστασης των σκελετικών μυών, της ολικής σωματικής σύστασης και της ποιότητας ζωής ασθενών με ουραιμικό ΣΑΠ.

1.2 Σημαντικότητα της παρούσας διατριβής

Η παρούσα διατριβή είχε σαν κύριο στόχο την βελτίωση της ποιότητας ζωής των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών που πάσχουν από το σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών.

Συγκεκριμένα εξετάστηκαν παράμετροι σχετιζόμενες με την ποιότητα ζωής των ασθενών οι οποίες δεν έχουν εξεταστεί μέχρι τώρα και όπως η λειτουργική ικανότητα, η μυϊκή και η σωματική σύσταση.

Επίσης όπως έχει αναφερθεί, σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν να εξεταστεί η επίδραση της αερόβιας άσκησης (οξείας και χρόνιας) κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης με ή χωρίς την χορήγηση σκευασμάτων ΝΑ, στα συμπτώματα του ΣΑΠ. Είναι γνωστό ότι οι ΝΑ επιφέρουν μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ αλλά έχει παρατηρηθεί ότι η μακροχρόνια χρήση τους όπως και οι μεγάλες δόσεις συνδέονται με φαινόμενα επιδείνωσης των συμπτωμάτων του συνδρόμου (augmentation)(24). Εάν τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείξουν ότι η αερόβια άσκηση (οξεία ή χρόνια) μπορεί να συντελέσει αποτελεσματικά στην μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ στους ΑΚ ασθενείς τότε θα μπορούμε να μιλούμε για μια ασφαλή, μη-φαρμακολογική παρέμβαση στο ουραιμικό ΣΑΠ με μελλοντική εφαρμογή και στον χώρο του πρωτογενούς ΣΑΠ.

Παρόλο που το ουραιμικό ΣΑΠ θεωρείται σαν η κατεξοχήν ενδεικτική μορφή δευτερογενούς ΣΑΠ με μεγάλα ποσοστά εμφάνισης, παρατηρείται μια έλλειψη ισχυρών στοιχείων όσον αφορά την κλινική εικόνα, την παθοφυσιολογία, τους

τρόπους αντιμετώπισης των συμπτωμάτων του (φαρμακολογικούς και μη) όπως επίσης ελάχιστα είναι τα στοιχεία αναφορικά με την επίδραση του συνδρόμου στην ευρωστία των ασθενών. Δεν είναι καθόλου τυχαίο ότι στις πιο πρόσφατες αναφορές των διεθνών ομάδων επιστημόνων που ειδικεύονται στην μελέτη του ΣΑΠ, αναφέρεται ότι υπάρχει επιτακτική ανάγκη για περαιτέρω έρευνα στον χώρο του ουραιμικού ΣΑΠ τόσο στον τομέα της επιδημιολογίας και των κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών αλλά και της θεραπείας του συνδρόμου (25). Η παρούσα διδακτορική διατριβή προσδοκά μέσα από τα αποτελέσματα της να προσθέσει πολύτιμα δεδομένα στον χώρο του ουραιμικού ΣΑΠ, συμπληρώνοντας την υπάρχουσα βιβλιογραφία με νέα και σημαντικά στοιχεία.

Είναι γνωστό ότι η εφαρμογή προγραμμάτων άσκησης στους ΑΚ ασθενείς έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην υγεία και την ποιότητα ζωής τους (26). Δεν υπάρχουν όμως επαρκή στοιχεία για το εάν η άσκηση μπορεί να επιφέρει ευεργετικά αποτελέσματα στα συμπτώματα του ΣΑΠ όπως επίσης εάν οι ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ μπορούν να επωφεληθούν το ίδιο από την άσκηση όπως και οι ΑΚ ασθενείς χωρίς ΣΑΠ. Τυχόν μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ από την συμμετοχή των ασθενών σε προγράμματα άσκησης (οξείας ή χρόνιας) σε συνδυασμό με την πληθώρα των ευεργετικών αποτελεσμάτων της άσκησης στον εν λόγω πληθυσμό θα κάνει ακόμα μεγαλύτερη την «ανάγκη» για συμμετοχή των ΑΚ ασθενών σε παρόμοια προγράμματα άσκησης.

1.3 Ερευνητικές Υποθέσεις

Εξ όσων γνωρίζουμε υπάρχουν στη βιβλιογραφία στοιχεία που υποστηρίζουν ότι οι ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ βιώνουν ακόμη πιο χαμηλά επίπεδα ζωής από τους ΑΚ ασθενείς χωρίς ΣΑΠ (9, 27). Δεν είναι όμως ακόμα γνωστό εάν οι ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ εμφανίζουν παρόμοιες αλλοιώσεις και σε άλλους παράγοντες που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής όπως η φυσική κατάσταση και η λειτουργική ικανότητα, η μυϊκή σύσταση και λειτουργία και η σωματική σύσταση. Υποθέτουμε ότι οι ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ θα παρουσιάσουν χαμηλότερα επίπεδα λειτουργικής ικανότητας, ποιότητας του ύπνου, σωματικής και μυϊκής σύστασης και ως επακόλουθο

χαμηλότερα επίπεδα ποιότητας ζωής συγκρινόμενοι με τους ΑΚ ασθενείς που δεν πάσχουν από ΣΑΠ.

Κάποια δεδομένα από έρευνες αναφέρουν ότι υπάρχει εμπλοκή του ντοπαμινεργικού και οπιοειδικού συστήματος στην παθοφυσιολογία τόσο του ΣΑΠ αλλά και του συνδρόμου των Περιοδικών Κινήσεων των Άκρων (ΠΚΑ) (28-31). Θεωρητικά η άσκηση λόγω του ότι μπορεί να προκαλέσει αυξημένη έκκριση των β-ενδορφίνων, ίσως θα μπορούσε να επιφέρει κάποια μείωση στα συμπτώματα του ΣΑΠ και των ΠΚΑ. Πράγματι σε μια πολύ πρόσφατη έρευνα των Esteves et al, βρέθηκε ότι η αερόβια άσκηση (οξεία και χρόνια) μπορεί να αυξήσει την έκκριση των β-ενδορφίνων και να μειώσει τις ΠΚΑ σε ασθενείς με πρωτογενές ΠΚΑ (12). Έτσι για πρώτη φορά δημοσιεύονται επαρκή στοιχεία σχετικά με την μείωση των κινητικών συμπτωμάτων του ΣΑΠ με την επεξήγηση να έγκειται στην αυξημένη έκκριση των β-ενδορφίνων που μπορεί να προκαλέσει η άσκηση. Με βάση αυτά τα δεδομένα αλλά και στηριζόμενοι στα πιλοτικά μας στοιχεία τα οποία έχουν ήδη δημοσιευτεί (19), υποθέτουμε ότι η άσκηση (οξεία και χρόνια) θα μπορέσει να μειώσει τα συμπτώματα του ΣΑΠ στους ΑΚ ασθενείς.

Είναι ευρέως γνωστό ότι η θεραπεία με ΝΑ είναι μια αποτελεσματική προσέγγιση για την καταπράϋνση των συμπτωμάτων του συνδρόμου σε ασθενείς με πρωτογενούς μορφής ΣΑΠ (20, 28, 32, 33). Δεν έχουμε υπόψη μας παρά μόνο μια μονάχα μελέτη στην οποία εξετάστηκε η χρόνια επίδραση του σκευάσματος ΝΑ που περιείχε την ουσία ροπινιρόλη (ropinirole) στα συμπτώματα του ΣΑΠ σε ΑΚ ασθενείς (21). Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι οι ΝΑ μειώνουν την σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, βελτιώνουν την ποιότητα και την ποσότητα του ύπνου (21), βελτιώνουν την απόδοση (23), επιδρούν ευεργετικά στα επίπεδα της κόπωσης (fatigue) (22), αλλά και αυξάνουν τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης (34) υποθέτουμε ότι θα βελτιώσουν τα επίπεδα φυσικής κατάστασης και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ΑΚ ασθενών με ΣΑΠ. Επίσης σε συνδυασμό με ένα πρόγραμμα αερόβιας άσκησης περιμένουμε να δούμε ακόμη μεγαλύτερες βελτιώσεις στις πιο πάνω παραμέτρους.

Συνοψίζοντας, επιγραμματικά οι υποθέσεις της εν λόγω διδακτορικής διατριβής ήταν οι ακόλουθες:

1. Οι ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ θα παρουσιάσουν ακόμη πιο μειωμένα επίπεδα ζωής, λειτουργικής ικανότητας, μεγαλύτερες αλλοιώσεις στην μυϊκή και σωματική σύσταση και χαμηλότερα επίπεδα ποιότητας του ύπνου, εν σχέση με τους ΑΚ ασθενείς που δεν πάσχουν από ΣΑΠ.
2. Η οξεία αερόβια άσκηση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης θα μειώσει τις ΠΚΑ στους ασθενείς με ΣΑΠ
3. Αερόβια προπόνηση διάρκειας 24 εβδομάδων θα μειώσει τα συμπτώματα του ΣΑΠ και θα βελτιώσει την λειτουργική ικανότητα, την μυϊκή μάζα και σύσταση και σύσταση του σώματος και την ποιότητα ζωής των ασθενών με ουραιμικό ΣΑΠ
4. Οι ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ που θα λάβουν τα σκευάσματα με τους ΝΑ (ροπινιρόλη) θα μειώσουν σημαντικά τα συμπτώματα του ΣΑΠ όπως επίσης θα υπάρξει βελτίωση στην φυσική κατάσταση και λειτουργική ικανότητα, στην ποιότητα του ύπνου και στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ουραιμικό ΣΑΠ. Κάποια βελτίωση μπορεί να υπάρξει και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε κάποιους από τους παράγοντες που θα εξεταστούν (Placebo effect).
5. Η ροπινιρόλη και η αερόβια προπόνηση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης θα έχουν συνεργιστική δράση βελτιώνοντας ακόμη περισσότερο τους πιο πάνω παράγοντες που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής των ασθενών με ουραιμικό ΣΑΠ.
6. Η χρήση της αερόβιας προπόνησης και των ΝΑ μπορεί να αποτελέσει μια ασφαλή προσέγγιση στο ουραιμικό ΣΑΠ χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες και φαινόμενα επιδείνωσης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ (augmentation)

1.4 Περιορισμοί της έρευνας

Ο κυριότερος περιορισμός της συγκεκριμένης διατριβής είναι το δεν μπορέσαμε να εξετάσουμε τα επίπεδα των β-ενδορφινών πριν και μετά τις παρεμβάσεις με άσκηση όπως επίσης και τα επίπεδα αναβολικών ορμονών. Οι μετρήσεις αυτές ίσως να βοηθούσαν στην καλύτερη επεξήγηση των ευεργετικών συνεπειών της άσκησης στην μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ.

Επίσης στο κομμάτι που εξετάσαμε την επίδραση της οξείας αερόβιας άσκησης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης στις ΠΚΑ (κεφάλαιο 4) δεν αξιολογήσαμε μετά τα 3 σενάρια τα κλινικά συμπτώματα του ΣΑΠ (μέσω του ερωτηματολογίου) παρά μόνο τα κινητικά (μέσω των ΠΚΑ). Αυτό από την μία μας στέρησε κατά κάποιον τρόπο να αξιολογήσουμε το πως οι ίδιοι οι ασθενείς αντιλαμβάνονται την επίδραση της άσκησης στα συμπτώματα του ΣΑΠ, αλλά από την άλλη επιλέξαμε να μετρήσουμε μόνο τα κινητικά συμπτώματα αφού είναι πιο αξιόπιστα λόγω του ότι αξιολογήθηκαν μέσω ηλεκτρομυογραφήματος (EMG).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

2.1 Γενικά στοιχεία για το Σύνδρομο των Ανήσυχων Ποδιών

Οι διαταραχές του ύπνου είναι πολύ συχνό φαινόμενο στους αιμοκαθαιρόμενους (ΑΚ) ασθενείς (5). Η παθολογία της νεφρικής νόσου όπως επίσης και η θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας μέσω της αιμοκάθαρσης ίσως να συνδέονται με την αυξημένη εμφάνιση διαταραχών του ύπνου στον συγκεκριμένο πληθυσμό (35, 36).

Ένα σύνδρομο με μεγάλα ποσοστά εμφάνισης στους ΑΚ ασθενείς είναι το Σύνδρομο των Ανήσυχων Ποδιών (ΣΑΠ). Στους συγκεκριμένους ασθενείς το σύνδρομο είναι αποτέλεσμα της νεφρικής νόσου και της θεραπείας της αιμοκάθαρσης και ονομάζεται ουραιμικό ΣΑΠ. Το ουραιμικό ΣΑΠ είναι ίσως η πιο χαρακτηριστική μορφή δευτερογενούς ΣΑΠ (ΣΑΠ που να οφείλεται δηλαδή σε κάποια άλλη ασθένεια ή παθολογική κατάσταση).

Το ΣΑΠ χαρακτηρίζεται από μια ακαταμάχητη επιθυμία για κίνηση στα άκρα (κυρίως στα κάτω άκρα), επιθυμία η οποία εμφανίζεται ή γίνεται εντονότερη συνήθως κατά περιόδους ανάπαυσης και ακινησίας. Επίσης, τα συμπτώματα εμφανίζονται ή γίνονται εντονότερα και κατά κύριο λόγο τις βραδινές ώρες ενώ μετακίνηση των άκρων επιφέρει προσωρινή συνήθως ανακούφιση και καταπράυνση των συμπτωμάτων (1). Όπως έχει αναφερθεί το ΣΑΠ επηρεάζει κυρίως τα κάτω άκρα όμως σε ασθενείς με σοβαρής μορφής ΣΑΠ μπορεί να εμφανιστεί επίσης και στο πάνω μέρος του σώματος όπως π.χ. στα χέρια (37).

Τον όρο «ανήσυχα πόδια» χρησιμοποίησε για πρώτη φορά ο Σουηδός νευρολόγος, καθηγητής Karl-Axel Ekbom, και γι' αυτόν τον λόγο για ένα χρονικό διάστημα το σύνδρομο ονομαζόταν και ως «Ασθένεια του Ekbom». Ο Ekbom έδωσε ιδιαίτερη έμφαση και τόνισε το κινητικό σκέλος του συνδρόμου, χαρακτηρίζοντας έτσι πιο ολοκληρωμένα την κλινική εικόνα του ΣΑΠ (38). Παρόλα αυτά, αξίζει να αναφέρουμε ότι το σύνδρομο είχε περιγραφεί για πρώτη φορά κατά τον 17^ο αιώνα μ.Χ. από τον Άγγλο γιατρό Thomas Willis (Εικόνα 2.1).

Εικόνα 2.1: Ο Άγγλος γιατρός Thomas Willis και ο Σουηδός νευρολόγος Karl-Axel Ekbom: οι πρωτοπόροι επιστήμονες στον χώρο του Συνδρόμου των Ανήσυχων Ποδιών



Το ΣΑΠ μπορεί να εμφανιστεί είτε σαν πρωτογενές σύνδρομο με γενετικούς προδιαθετικούς παράγοντες, είτε σαν δευτερογενές σύνδρομο που οφείλεται σε κάποια ασθένεια ή σε κάποια παθολογική κατάσταση όπως χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αναιμία, έλλειψη σιδήρου, δωρεά αίματος ή ακόμα και λόγω εγκυμοσύνης. Έτσι γίνεται αντιληπτό ότι η έλλειψη-δυσλειτουργία του σιδήρου, αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό στο δευτερογενές ΣΑΠ.

Εν αντιθέσει με το πρωτογενές ΣΑΠ το οποίο χαρακτηρίζεται από υψηλά ποσοστά οικογενειακού ιστορικού, το ουραιμικό ΣΑΠ παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με τον συγκεκριμένο παράγοντα με το ποσοστό των ασθενών με ουραιμικό ΣΑΠ που έχουν κάποιο οικογενειακό ιστορικό να κυμαίνεται γύρω στο 17% (39).

Ένα ποσοστό που φτάνει και το 80% των ασθενών με ΣΑΠ, παρουσιάζουν στον ύπνο τους αυξημένο αριθμό από στερεότυπες κινήσεις των ποδιών που ονομάζονται Περιοδικές Κινήσεις των Άκρων (ΠΚΑ) (Periodic Limb Movements) (40). Οι ΠΚΑ ορίζονται ως Σύνδρομο των Περιοδικών Κινήσεων των Άκρων (ΣΠΚΑ) στους ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν αϋπνία χωρίς κάποια άλλη εξήγηση ή και υπέρμετρη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας (41). Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι ο επιπολασμός του ΣΠΚΑ στους ΑΚ ασθενείς φτάνει και ποσοστά κοντά στο 70% (5). Επιπλέον οι ΠΚΑ θεωρούνται σαν υποστηρικτικό διαγνωστικό στοιχείο για το ΣΑΠ, σύμφωνα με τις οδηγίες της Διεθνούς Ομάδας Μελέτης του ΣΑΠ (1). Μάλιστα, στις

πιο πρόσφατες εκθέσεις των επιστημόνων που μελετούν το ΣΑΠ, αναφέρεται ότι στις κλινικές μελέτες για το ΣΑΠ οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται και για την ύπαρξη των ΠΚΑ και όχι μόνο να διαγιγνώσκεται το σύνδρομο από το ερωτηματολόγιο του ΣΑΠ (25). Οι ΠΚΑ εμφανίζονται είτε στον ξύπνιο του ασθενή (PLMW- Periodic Limb Movements during wakefulness) είτε κατά τη διάρκεια του ύπνου του ασθενή (PLMS-Periodic Limb Movements in sleep). Σύμφωνα με τον Αμερικάνικο Οργανισμό των Διαταραχών του Ύπνου (American Sleep Disorders Association) οι ΠΚΑ στον ύπνο χαρακτηρίζονται από ταχείες κινήσεις των ποδιών (Leg Movements), διάρκειας 0.5-5 δευτερολέπτων, οι οποίες εμφανίζονται σαν μέρος μιας ακολουθίας 4 τουλάχιστον κινήσεων στη σειρά, συμβαίνουν για παράδειγμα κάθε 20-40 δευτερόλεπτα (σύνηθες μεσοδιάστημα) κατά τη διάρκεια του ύπνου (κυρίως στα στάδια 1 και 2) (42). Η έναρξη μιας ταχείας κίνησης των ποδιών ορίζεται από το σημείο όπου υπάρχει μια αύξηση του ύψους του ηλεκτρομυογραφήματος του ποδιού στα 8 μV πάνω από το βασικό επίπεδο του ηλεκτρομυογραφήματος, και το τέλος του ορίζεται από την αρχή της περιόδου που διαρκεί τουλάχιστον 0,5 δευτερόλεπτα κατά τη διάρκεια της οποίας το ηλεκτρομυογράφημα δεν υπερβαίνει τα 2 μV από το βασικό επίπεδο (43). Πρόσφατα ο παγκόσμιος οργανισμός της ιατρικής του ύπνου (World Association of Sleep Medicine) και η Διεθνής Ομάδα μελέτης του ΣΑΠ, από κοινού δημοσίευσαν τους κανόνες για την μέτρηση των κινήσεων των άκρων, για να υπάρχει μια κοινή βάση και μεθοδολογία στις μελέτες που αφορούν το ΣΑΠ και το ΣΠΚΑ. Μεταξύ άλλων, οι δύο αυτοί οργανισμοί τροποποίησαν τους πιο παλιούς κανόνες, έτσι ώστε να περιλαμβάνουν και κινήσεις των ποδιών που θα διαρκούν μέχρι 10 δευτερόλεπτα (από τα 5 που ίσχυε μέχρι τότε) (44). Τα κριτήρια για την ύπαρξη ΠΚΑ κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι να υπάρχουν τουλάχιστον 4 συνεχόμενες κινήσεις των ποδιών (Leg Movement) και ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ των κινήσεων να είναι 5 έως 90 δευτερόλεπτα (σύνηθες μεσοδιάστημα: 20-40 δευτερόλεπτα) (43).

Αυτές οι αυξημένες και πολλές φορές έντονες κινήσεις των άκρων μπορεί να διαρκούν από μερικά λεπτά έως και μερικές ώρες, έχοντας ως άμεσο αποτέλεσμα να βιώνει ο ασθενής πολλές εγρηγόρσεις και αφυπνίσεις που με τη σειρά τους διαταράσσουν την ομαλότητα και τη λειτουργία του ύπνου του πάσχοντα. Έχει

βρεθεί ότι οι ΠΚΑ στους ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ είναι σημαντικά αυξημένες εν συγκρίσει με τους ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ (45), εύρημα που δείχνει ότι η νεφρική νόσος μπορεί να χειροτερεύσει τα συμπτώματα του ΣΑΠ και των ΠΚΑ. Επιπλέον στους ΑΚ ασθενείς οι ΠΚΑ κατά τη διάρκεια του ύπνου (46) όπως επίσης η σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΠ (9), έχουν συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Έτσι, είναι εμφανές ότι το ουραιμικό ΣΑΠ, με ή χωρίς την παρουσία ΠΚΑ κατά τη διάρκεια του ύπνου, θα πρέπει να χρήζει αυξημένης σημασίας από τους νεφρολόγους για τους πιο πάνω λόγους που έχουμε αναφερθεί.

2.2 Φαινότυποι του ΣΑΠ

Με βάση την ηλικία που εμφανίζεται το ΣΑΠ, πρόσφατες έρευνες αναγνώρισαν 2 φαινότυπους του συνδρόμου: την ενωρίς έναρξη (early onset RLS) και την αργά έναρξη (low onset RLS) (1, 47). Οι ασθενείς που άρχισαν να βιώνουν τα συμπτώματα του ΣΑΠ σε ηλικία μικρότερη των 45 ετών είναι πιο πιθανό να έχουν οικογενειακό ιστορικό και τείνουν να παρουσιάζουν μια πιο αργή σταδιακή ανάπτυξη των συμπτωμάτων του συνδρόμου. Σε αυτό τον φαινότυπο του ΣΑΠ, η αυξημένη ηλικία έχει συσχετιστεί και με αυξημένη σοβαρότητα των συμπτωμάτων του συνδρόμου (47). Από την άλλη, οι ασθενείς οι οποίοι άρχισαν να παρουσιάζουν συμπτώματα του ΣΑΠ σε ηλικία μεγαλύτερη των 45 ετών, τείνουν να βιώνουν μια πιο ταχεία ανάπτυξη των συμπτωμάτων του συνδρόμου και είναι συνήθως οι περιπτώσεις όπου το ΣΑΠ είναι στην δευτερογενή του μορφή (είναι αποτέλεσμα δηλαδή κάποιας ασθενείας ή δυσλειτουργίας-παθολογικής κατάστασης) ενώ έχει βρεθεί μια ισχυρή συσχέτιση της ανάπτυξης των συμπτωμάτων του συνδρόμου με την κατάσταση των επιπέδων του σιδήρου στον ορό (47, 48).

2.3 Γενετική του ΣΑΠ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί πιο πάνω, το ΣΑΠ (τουλάχιστον στην πρωτογενή του μορφή) έχει άμεση σχέση με το οικογενειακό ιστορικό του ασθενή, έτσι είναι λογικό πολλές έρευνες να εξετάσουν πιθανά γονίδια τα οποία να είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση του συνδρόμου. Από τις μέχρι τώρα έρευνες στην γενετική του ΣΑΠ, οι επιστήμονες έχουν ανακαλύψει 8 διαφορετικά χρωματοσώματα τα οποία εμπλέκονται στο ΣΑΠ, παρόλα αυτά ακόμη δεν έχει γίνει απολύτως γνωστό πιο χρωματόσωμα είναι αυτό που ευθύνεται για την εμφάνιση του συνδρόμου (49). Εν συντομία, τα χρωματοσώματα που βρέθηκαν να σχετίζονται με το ΣΑΠ σε ποικίλους πληθυσμούς παγκοσμίως είναι τα εξής: 12q, 14q, 9p, 20p, 2q, 4q, 17p and 19p, με διαφορετικά χρωματοσώματα να εμπλέκονται στο σύνδρομο σε διαφορετικές περιοχές του πλανήτη (49). Εξ όσον γνωρίζουμε, δεν έχουν ακόμη αναγνωριστεί κάποια γονίδια τα οποία να ευθύνονται για την ύπαρξη του ΣΑΠ στους ΑΚ ασθενείς.

2.4 Παθοφυσιολογία του ΣΑΠ

Οι μέχρι τώρα έρευνες που στόχευαν στην εξακρίβωση της παθοφυσιολογίας του ΣΑΠ χωρίζονται σε 3 κύριους τομείς, αναλόγως με τον τρόπο προσέγγισης του εν λόγω θέματος: α) σε έρευνες οι οποίες προσπάθησαν να εξακριβώσουν τυχόν δυσλειτουργία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), β) σε έρευνες οι οποίες εξέτασαν τον ρόλο του συστήματος των νευροδιαβιβαστών του ΚΝΣ και τη σχέση του με ουσίες που φαίνεται να μειώνουν τα συμπτώματα του ΣΑΠ όπως οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές και γ) σε μελέτες οι οποίες ερεύνησαν τον ρόλο του σιδήρου στην παθολογία του ΣΑΠ. Τα κύρια αποτελέσματα τα οποία βρέθηκαν από τις πιο πάνω έρευνες αναλύονται στο κείμενο που ακολουθεί.

Το ΣΑΠ θεωρείται ως ένα σύνδρομο του ΚΝΣ παρά του περιφερικού νευρικού συστήματος (ΠΝΣ), το οποίο εμπλέκει στην παθοφυσιολογία του τόσο την περιοχή του εγκεφάλου αλλά και του νωτιαίου μυελού (48). Αν και δεν είναι ακόμη γνωστά τα αίτια της παθογένεσης του συνδρόμου μέχρι τώρα, τουλάχιστον στο πρωτογενές ΣΑΠ, οι παθογόνοι μηχανισμοί εμπερικλείουν δυσλειτουργία στο ντοπαμινεργικό

σύστημα στον υποφλοιό του εγκεφάλου αλλά και στον νωτιαίο μυελό (31, 48, 50, 51), όπως επίσης και ανεπάρκεια του σιδήρου στο ΚΝΣ η οποία φαίνεται να σχετίζεται με την αιτιολογία του συνδρόμου (48, 52). Η υπόθεση αναφορικά με τη δυσλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος σε περιοχές του εγκεφάλου όπως ο θάλαμος ενισχύεται και από δεδομένα προερχόμενα από απεικονιστικές μεθόδους όπου δείχνουν μια μεγαλύτερη διαθεσιμότητα των υποδοχέων D2 της ντοπαμίνης, η οποία ίσως να οφείλεται είτε στην μειωμένη συγκέντρωση ενδογενούς ντοπαμίνης είτε λόγω αυξημένης πυκνότητας του συγκεκριμένου υποδοχέα στις εν λόγω περιοχές του εγκεφάλου (53). Επίσης υπάρχουν αναφορές που αναφέρουν πιθανές μειώσεις στα επίπεδα του σιδήρου του εγκεφάλου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (54), οι οποίες προέρχονται από δυσλειτουργία στην μεταφορά του σιδήρου από τον ορό στο ΚΝΣ, μειώσεις οι οποίες με τη σειρά τους προκαλούν μια γενική δυσλειτουργία στο ντοπαμινεργικό σύστημα στον εγκέφαλο (55).

Είναι λοιπόν ξεκάθαρο ότι το ΣΑΠ αποτελεί σύνδρομο του ΚΝΣ, και ίσως σε αυτό να οφείλονται και τα αποτελέσματα μελετών που έδειξαν ότι βελτιώνοντας τα επίπεδα σιδήρου στο αίμα (περιφέρεια) δεν πετυχαίνεται σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα του ΣΑΠ (25) εκτός και αν οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από αναιμία ή έλλειψη σιδήρου στο αίμα όπως για παράδειγμα οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς (56, 57). Να σημειώσουμε ότι ενώ τα επίπεδα σιδήρου στο αίμα μπορεί να είναι φυσιολογικά στους ασθενείς με ΣΑΠ, τα επίπεδα της φερριτίνης είναι χαμηλά και τα επίπεδα της τρανσφερίνης είναι υψηλά. Γιαυτό τον λόγο τα επίπεδα φερριτίνης προτείνονται ως καλύτερος δείκτης ανεπάρκειας σιδήρου από τα επίπεδα σιδήρου στον ορό στους εν λόγω ασθενείς, και ο στόχος αναφορικά με τα επίπεδα της είναι να είναι πάνω από 50lg/L. Θα πρέπει να αναφέρουμε ότι η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου εκ του στόματος πιθανώς να είναι αναποτελεσματική, και ίσως μόνο η χορήγηση σιδήρου ενδοφλέβια μπορεί να επιφέρει κάποια βελτίωση (25) αν και αυτή συνήθως είναι παροδική (58). Συμπερασματικά, βλέπουμε ότι ακόμη και με την χορήγηση σιδήρου τα συμπτώματα του ΣΑΠ στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς παραμένουν, παρόλη την ελαφρά βελτίωση που παρατηρείται μετά από την εν λόγω θεραπεία (59).

Τα ευρήματα σχετικά με την εμπλοκή του ντοπαμινεργικού συστήματος στην παθοφυσιολογία του ΣΑΠ, ενισχύουν τα αποτελέσματα σημαντικού αριθμού κλινικών μελετών, οι οποίες έδειξαν ότι τα συμπτώματα του ΣΑΠ μειώνονται και υποχωρούν μετά από θεραπεία με ΝΑ, ενώ αντίθετα επιδεινώνονται μετά την χορήγηση ανταγωνιστών της ντοπαμίνης (20, 28, 32, 33, 60-62). Εν κατακλείδι, η μέχρι τώρα θεωρία σχετικά με την ανάμειξη του ντοπαμινεργικού συστήματος και της έλλειψης σιδήρου στην παθοφυσιολογία του ΣΑΠ, είναι ότι στο σύνδρομο υπάρχει μια δυσλειτουργία στην μεταβίβαση των ΝΑ μέσω των νευρώνων σε περιοχές του υποφλοιού του εγκεφάλου, η οποία επιδεινώνεται από τοπική έλλειψη σιδήρου ή/και γενετικούς παράγοντες, που με τη σειρά τους έχουν ως αποτέλεσμα μια μειωμένη διέγερση του αισθητικοκινητικού συστήματος στον φλοιό του εγκεφάλου.

Επίσης υπάρχουν διαθέσιμα κάποια στοιχεία στη βιβλιογραφία, τα οποία αναφέρουν ανάμειξη και του οπιοειδικού συστήματος στον εγκέφαλο στην παθοφυσιολογία του ΣΑΠ. Συγκεκριμένα, οι Walters et al. μέτρησαν ενδογενή οπιοειδή όπως β-Ενδορφίνη (Beta Endorphin), Μεθειονινο-Εγκεφαλίνη (Met-Enkephalin) και Λευκίνη-Εγκεφαλίνη (Leu-Enkephalin) στον θάλαμο ασθενών με πρωτογενές ΣΑΠ (30). Τα ευρήματα τους έδειξαν ότι τόσο τα επίπεδα της β-Ενδορφίνης και Μεθειονινο-Εγκεφαλίνης στον θάλαμο του εγκεφάλου παρουσιάστηκαν σημαντικά μειωμένα στους ασθενείς με ΣΑΠ, εν συγκρίσει με τα άτομα της ομάδας ελέγχου, υποδεικνύοντας έτσι την ανάμειξη του οπιοειδικού συστήματος με τους υποδοχείς-στόχων των οπιοειδών β-Ενδορφίνης και Μεθειονινο-Εγκεφαλίνης να σχετίζονται με την παθοφυσιολογία του συνδρόμου.

Πέραν τούτου, υπάρχουν αναφορές οι οποίες δείχνουν μια εμπλοκή του οπιοειδικού συστήματος σε τομείς του εγκεφάλου και ειδικά στον θάλαμο, που προέκυψαν από μελέτες που χρησιμοποίησαν τεχνικές απεικόνισης PET (29), SPECT (63) και MRI (64, 65) σε ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ. Παράλληλα, κάποιες τυφλού σχεδιασμού μακροχρόνιες μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με τη χορηγία οπιοειδών είναι αποτελεσματική στη μείωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου σε ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ (66, 67). Ο ρόλος των β-Ενδορφινών στη μείωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου θα συζητηθεί αργότερα αφού όπως φαίνεται

αυξημένη έκκριση τους μετά από οξεία ή χρόνια άσκηση σχετίζεται με καταπράυνση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ και των ΠΚΑ (12). Λαμβάνοντας υπόψη τα πιο πάνω δεδομένα, φαίνεται ότι υπάρχει μια στενή σχέση του ντοπαμινεργικού και του οπιοειδικού συστήματος στον εγκέφαλο στην παθοφυσιολογία του ΣΑΠ.

Σε ότι αφορά το ουραιμικό ΣΑΠ, οι παθογόνοι μηχανισμοί είναι ακόμα άγνωστοι. Φαίνεται όμως να υπάρχει κάποια εμπλοκή της ουραιμίας και της θεραπείας της αιμοκάθαρσης, αφού έχει αναφερθεί ότι τα συμπτώματα του συνδρόμου εξαφανίζονται ή υποχωρούν σημαντικά μετά την υποβολή του ασθενή σε μεταμόσχευση νεφρού (68). Πάντως, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι παρομοίως με τους ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ, οι ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ επωφελούνται από την χρήση σκευασμάτων με ΝΑ μειώνοντας έτσι τα συμπτώματα του συνδρόμου (21), και όπως φαίνεται υπάρχουν κοινά στοιχεία στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου που εμπλέκει το ντοπαμινεργικό σύστημα του εγκεφάλου.

Κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι η έλλειψη σιδήρου και η αναιμία συνδέονται με το ΣΑΠ τόσο στην πρωτογενή του μορφή (52) αλλά και στους ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ (69). Μάλιστα μια μελέτη σε ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ παρουσιάζει στοιχεία σχετικά με ανεπάρκεια σιδήρου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, φανερώνοντας την ανεπάρκεια του σιδήρου στο ΚΝΣ παρά στο ΠΝΣ (54). Παρόλα αυτά η πλειοψηφία των ερευνών στους ΑΚ ασθενείς έδειξε ότι τόσο η έλλειψη σιδήρου αλλά και η αναιμία δεν σχετίζονται πλέον με το σύνδρομο στον συγκεκριμένο πληθυσμό (8, 70, 71), πιθανότατα λόγω της διόρθωσης αυτών των παθολογικών καταστάσεων από τη χορήγηση της ερυθροποιητίνης και σιδήρου ενδοφλεβίως μέσα στα πλαίσια της συνηθισμένης θεραπείας που παρέχεται στους ΑΚ ασθενείς στις μονάδες τεχνητού νεφρού.

Υπάρχουν κάποια δεδομένα τα οποία συνδέουν το θήλυ φύλο, το αυξημένο σωματικό βάρος και την ποιότητα της αιμοκάθαρσης με την παθοφυσιολογία του ΣΑΠ στους ΑΚ ασθενείς (72). Επιπλέον, στην έρευνα των Unruh et al η αυξημένη ηλικία και ο διαβήτης συσχετίστηκαν με την σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΠ (9). Παρόλα αυτά, περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη για την διεξαγωγή πιο

ασφαλών συμπερασμάτων για την επίδραση αυτών των παραμέτρων στο ουραιμικό ΣΑΠ.

2.5 Κριτήρια διάγνωσης του ΣΑΠ

Τόσο στο πρωτογενές τόσο και στο ουραιμικό ΣΑΠ τα κριτήρια διάγνωσης του συνδρόμου είναι κοινά. Συγκεκριμένα, η διεθνής ομάδα μελέτης του ΣΑΠ δημοσιοποίησε τα 4 απαραίτητα διαγνωστικά κριτήρια για το ΣΑΠ (73), τα οποία προσαρμόσαν από κοινού η ίδια ομάδα σε συνεργασία με το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ λίγα χρόνια αργότερα, αποτελώντας το κατεξοχήν και πλέον χρησιμοποιημένο διαγνωστικό εργαλείο στο ΣΑΠ (1) (Πίνακας 2.1).

Αναλυτικά τα 4 απαραίτητα κριτήρια διάγνωσης του ΣΑΠ είναι τα εξής (1):

1) μια ακαταμάχητη επιθυμία για κίνηση στα πόδια, που συνοδεύεται συνήθως από δυσάρεστα συναισθήματα για τον πάσχοντα. Το σημείο του σώματος το οποίο επηρεάζεται περισσότερο από το ΣΑΠ είναι τα πόδια, όμως σε κάποιες περιπτώσεις οι ασθενείς μπορεί να αναφέρουν και ενόχληση στο πάνω μέρος του σώματος και κυρίως στα χέρια. Συνήθως η επιθυμία για κίνηση συνοδεύεται από δυσάρεστα συναισθήματα από τον πάσχοντα, παρόλα αυτά κάποιοι ασθενείς είναι σε θέση να περιγράψουν μόνο την επιθυμία για κίνηση ενώ είναι ανήμποροι να περιγράψουν το συναισθηματικό στοιχείο, ενώ κάποιοι άλλοι δυσκολεύονται να ξεχωρίσουν τα δυσάρεστα συναισθήματα από την ακαταμάχητη επιθυμία για κίνηση, καθώς και την προσωρινή σχέση και αλληλοεπίδραση που υπάρχει μεταξύ τους.

Επίσης, πολύ συχνά οι ασθενείς με ΣΑΠ δυσκολεύονται να περιγράψουν αυτά τα δυσάρεστα συναισθήματα τα οποία συνοδεύουν το σύνδρομο, με την σωστή ορολογία. Έτσι στην βιβλιογραφία αναφέρονται κάποιες απλοϊκές λέξεις-εκφράσεις τις οποίες χρησιμοποιούν οι ασθενείς για να περιγράψουν αυτά τα δυσάρεστα συναισθήματα όπως πόνος στα πόδια, περνά ανθρακικό από τις φλέβες μου, μυρμήγκιασμα, μούδιασμα, κάψιμο, περνάει ηλεκτρισμός από τα πόδια μου, ανατρίχιασμα, πόδια του Έλβις, τρελά πόδια κ.α.

2) η επιθυμία για κίνηση στα πόδια ή τα δυσάρεστα συναισθήματα αρχίζουν ή είναι χειρότερα κατά περιόδους ανάπαυσης ή ακινησίας όπως για παράδειγμα κατά την ώρα που ο ασθενής κάθεται ή ξαπλώνει. Ο Montplaisir και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν το 1998 ένα τεστ ακινησίας (suggested immobilization test - SIT) (74). Στα χρόνια που ακολούθησαν πολλοί ερευνητές χρησιμοποίησαν το συγκεκριμένο τεστ στην μελέτη του ΣΑΠ, και πολλά στοιχεία που βρέθηκαν αναφορικά με το σύνδρομο είναι απόρροια της χρήσης του συγκεκριμένου τεστ (75). Εν συντομία, η δοκιμασία αυτή αξιολογεί τις ΠΚΑ και τα αυτό-εκτιμώμενα αισθητικά συμπτώματα του ΣΑΠ από τον ασθενή που θα πρέπει να παραμείνει όσο το δυνατό ακίνητος ενώ ξαπλώνει ή κάθεται για περίπου μια ώρα με τα πόδια του απλωμένα και ελεύθερα . Τα δεδομένα που εξήχθησαν από τη χρήση της συγκεκριμένης αξιολόγησης ήταν ότι οι ασθενείς με ΣΑΠ παρουσιάζουν αυξημένο αριθμό ΠΚΑ κατά την περίοδο της ακινησίας εν συγκρίσει με τα άτομα χωρίς ΣΑΠ. Επίσης, η συχνότητα και η ένταση των ΠΚΑ σχετίζεται με την διάρκεια του τεστ, ενώ ο όρος «ανάπαυση» ή «περίοδος ακινησίας» συμπεριλαμβάνει κυρίως θέσεις στις οποίες ο ασθενής κάθεται ή ξαπλώνει. Παρόλα αυτά, κάποια συναισθήματα που σχετίζονται με τον πόνο ή δυσφορία και ενόχληση που μπορεί να νιώθει ο ασθενής λόγω του ότι κάθεται ή ξαπλώνει για αρκετή ώρα με αποτέλεσμα την διαταραχή της ομαλότητας της κυκλοφορίας του αίματος, δεν πρέπει να συγχέονται με τα συμπτώματα του ΣΑΠ και τις ΠΚΑ τα οποία αξιολογούνται από το συγκεκριμένο τεστ.

3) Η επιθυμία για κίνηση ή τα δυσάρεστα συναισθήματα ανακουφίζονται μερικώς ή ολικώς από κάποια κίνηση εκ μέρους του ασθενή όπως το περπάτημα ή το τέντωμα των ποδιών, τουλάχιστον για όσο διαρκεί η κίνηση αυτή. Όταν ο ασθενής κινήσει τα πόδια του με δραστηριότητες όπως το περπάτημα και το τέντωμα των ποδιών, νιώθει μια προσωρινή καταπράυνση από την επιθυμία για κίνηση ή τα δυσάρεστα συναισθήματα, αμέσως ή σχεδόν αμέσως μετά την έναρξη της κίνησης αυτής. Παρόλα αυτά το πόσο γρήγορα επέρχεται αυτή η καταπράυνση είναι κάτι που δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί.

4) η επιθυμία για κίνηση ή τα δυσάρεστα συναισθήματα είναι χειρότερα τις νυχτερινές ώρες ή παρουσιάζονται μόνο αργά το απόγευμα ή την νύχτα εν σχέση με τη μέρα. Οι ασθενείς με ΣΑΠ βιώνουν τα συμπτώματα συνήθως κατά τις

απογευματινές ή τις βραδινές ώρες όπως επίσης τα συμπτώματα είναι πιο έντονα σε αυτές τις περιόδους του 24ώρου.

Έτσι γίνεται αντιληπτό ότι το σύνδρομο έχει άμεση σχέση με τους κίρκαδικούς ρυθμούς. Ωστόσο, σε σοβαρής μορφής ΣΑΠ, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν τα συμπτώματα του συνδρόμου και σε άλλες περιόδους της ημέρας.

Κάτι πολύ σημαντικό που θα πρέπει να αναφέρουμε είναι ότι για τη διάγνωση του ΣΑΠ, οι ασθενείς τα πρέπει να παρουσιάζουν και τα 4 απαραίτητα κριτήρια για να διαγνωστούν ως ασθενείς που πάσχουν από το σύνδρομο.

Επιπλέον, υπάρχουν κάποια υποστηρικτικά στοιχεία όσον αφορά τη διάγνωση του ΣΑΠ και είναι τα εξής (1):

1) Οικογενειακό ιστορικό του ΣΑΠ. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με πρωτογενές ΣΑΠ αναφέρουν θετικό οικογενειακό ιστορικό για το σύνδρομο, ενώ εν αντιθέσει στη δευτερογενή μορφή ΣΑΠ (π.χ ουραιμικό ΣΑΠ) δεν αναφέρετε υψηλή συσχέτιση του οικογενειακού ιστορικού και του ΣΑΠ.

2) Θετική ανταπόκριση σε χορηγία με ντοπανεργικούς αγωνιστές. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ΣΑΠ ανταποκρίνονται θετικά μειώνοντας τα συμπτώματα του συνδρόμου όταν τους χορηγηθούν σκευάσματα ΝΑ (τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της χορήγησης). Εντούτοις, αυτή η αρχική θετική ανταπόκριση πολλές φορές δεν διατηρείτε σε κάποιους ασθενείς.

3) Η παρουσία περιοδικών κινήσεων των άκρων (ΠΚΑ) κατά τη διάρκεια του ύπνου ή στον ξύπνιο του ασθενή. Περίπου το 80% των ασθενών με ΣΑΠ παρουσιάζει ΠΚΑ κατά τη διάρκεια του ύπνου (εκτιμώμενα με τη χρήση πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου) ή στον ξύπνιο του ασθενή (εκτιμώμενα με τη χρήση του τεστ ακινησίας STS).

Ως δευτερεύοντα υποστηρικτικά στοιχεία για τη διάγνωση του ΣΑΠ μπορούν να χρησιμοποιηθούν κάποια σχετικά με τη νόσο κλινικά συμπτώματα όπως: α) προοδευτική επιδείνωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου, β) διαταραχές του ύπνου και γ) κλινική και φυσιολογική εξέταση του ασθενή (1).

Οι πιο πρόσφατες οδηγίες σχετικά με την διάγνωση των ΠΚΑ κατά τον ύπνο που θα προτείνεται να χρησιμοποιείται στην κλινική έρευνα είναι ο δείκτης των ΠΚΑ ανά ώρα του ύπνου να είναι μεγαλύτερος από 15 (εν αντιθέσει με τις προηγούμενες οδηγίες που ανέφεραν μεγαλύτερο δείκτη από 5 ή και 10) (43). Η σοβαρότητα των ΠΚΑ κατά τον ύπνο μπορεί να χωριστεί σε τρεις κατηγορίες με βάση τον δείκτη των ΠΚΑ ανά ώρα του ύπνου ως εξής (42):

- Από 5 έως 25 ΠΚΑ/ώρα: ήπιας μορφής
- Από 25 έως 50 ΠΚΑ/ώρα: μέτριας μορφής
- Από 50 ΠΚΑ/ώρα: σοβαρής μορφής

Πίνακας 2.1: Διαγνωστικά κριτήρια του Συνδρόμου των Ανήσυχων Ποδιών (1)

Απαραίτητα κριτήρια
<ol style="list-style-type: none"> 1. Μια ακαταμάχητη επιθυμία για κίνηση στα κάτω άκρα, η οποία συνήθως συνοδεύεται από δυσάρεστα συναισθήματα για τον πάσχοντα 2. Η επιθυμία για κίνηση ή τα δυσάρεστα συναισθήματα ξεκινούν ή επιδεινώνονται σε περιόδους ανάπαυσης και ακινησίας 3. Η επιθυμία για κίνηση ή τα δυσάρεστα συναισθήματα καταπραΰνονται εν μέρει ή εντελώς όταν ο ασθενής κινεί τα πόδια του 4. Η επιθυμία για κίνηση ή τα δυσάρεστα συναισθήματα επιδεινώνονται κατά τις απογευματινές και τις νυχτερινές περιόδους
Υποστηρικτικά κριτήρια
<ol style="list-style-type: none"> 1. Θετικό οικογενειακό ιστορικό του ΣΑΠ 2. Θετική ανταπόκριση στη χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών 3. Η παρουσία Περιοδικών Κινήσεων των Άκρων
Δευτερεύοντα υποστηρικτικά στοιχεία σχετικά με κλινικά χαρακτηριστικά του ΣΑΠ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Προοδευτική επιδείνωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου 2. Διαταραχές του ύπνου 3. Φυσιολογική και κλινική εξέταση

Άξιο αναφοράς είναι ότι το κατεξοχήν και εγκυρότερο εργαλείο για τη διάγνωση του ΣΑΠ είναι το ερωτηματολόγιο της διεθνούς ομάδας μελέτης του ΣΑΠ με τα 4 βασικά κριτήρια που αναφερθήκαμε σε έκταση πιο πάνω. Πρόσφατα οι ομάδες μελέτης του ΣΑΠ, προτείνουν στις μελλοντικές κλινικές μελέτες για το ΣΑΠ, να λαμβάνονται

υπόψη και άλλα υποστηρικτικά στοιχεία σε συνδυασμό με το ερωτηματολόγιο με τα 4 βασικά κριτήρια, όπως η παρουσία ΠΚΑ κατά τη διάρκεια του ύπνου. Έτσι για τη διάγνωση του ΣΑΠ στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιήθηκε εκτός από το ερωτηματολόγιο και η παρούσα των ΠΚΑ (ΠΚΑ ανά ώρα του ύπνου) που προέκυψε μέσα από την υποβολή των δοκιμαζόμενων σε ολονύχτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, ενισχύοντας την αξιοπιστία των δεδομένων μας, τουλάχιστον όσο αφορά το κομμάτι της διάγνωσης του συνδρόμου (κεφάλαια 3 και 4).

2.6 Επιπολασμός του ΣΑΠ

Γενικά το πρωτογενές ΣΑΠ, εκτιμάται να επηρεάζει περίπου το 6-12% των ενηλίκων (76). Στον Ευρωπαϊκό χώρο, πρόσφατες έρευνες που χρησιμοποίησαν μεγάλο δείγμα, αναφέρουν ότι ο επιπολασμός του ΣΑΠ στην Δυτική Ευρώπη κυμαίνεται μεταξύ 3-8% του πληθυσμού των ενηλίκων (77, 78), ενώ σε χώρες της Νότιο-Ανατολικής Ευρώπης όπως η Τουρκία και η Ελλάδα ο επιπολασμός του ΣΑΠ είναι κάπου στο 3.2% (79) και 3.9 αντίστοιχα (80). Εν αντιθέσει με τις δυτικού-τύπου κοινωνίες, στις Ασιατικές χώρες συναντούμε το ΣΑΠ σε ποσοστά σημαντικά μικρότερα, με τις τιμές του επιπολασμού του συνδρόμου να κυμαίνεται κάπου μεταξύ 1.8% (10) και 4.1% (81), όταν σαν διαγνωστικό εργαλείο χρησιμοποιήθηκε το έγκυρο ερωτηματολόγιο της διεθνούς ομάδας μελέτης του ΣΑΠ.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο επιπολασμός του ΣΑΠ στην Ελλάδα είναι γύρω στο 3.9%, σε μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην περιοχή της Θεσσαλίας (κεντρική Ελλάδα) από τους Hadjigeorgiou et al το 2007 (80).

Εν αντίθεση, στους ΑΚ ασθενείς, ο επιπολασμός του ΣΑΠ είναι σημαντικά αυξημένος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό φτάνοντας το 30% των ασθενών (82), με τιμές να αναφέρονται στην βιβλιογραφία να κυμαίνονται από 6.6% έως και 62% (6, 70, 82). Το μεγάλο αυτό εύρος μπορεί να εξηγηθεί από τα διαφορετικά εργαλεία διάγνωσης τα οποία χρησιμοποιήθηκαν στις διάφορες μελέτες. Όμως, όταν το ερωτηματολόγιο της διεθνούς ομάδας μελέτης στο ΣΑΠ, χρησιμοποιήθηκε ως το βασικό εργαλείο διάγνωσης του ΣΑΠ, ο επιπολασμός του ουραιμικού ΣΑΠ

είναι γύρω στο 30% του συγκεκριμένου πληθυσμού (82), ενώ σε Ευρωπαϊκές μελέτες αναφέρονται ποσοστά και κοντά στο 45% (72). Γενικά στις μελέτες για το ουραιμικό ΣΑΠ στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια της διεθνούς ομάδας μελέτης του ΣΑΠ, ο επιπολασμός του συνδρόμου κυμαίνεται μεταξύ 12% και 48% (9, 72, 83).

Επιδημιολογικές μελέτες που χρησιμοποίησαν μεγάλο δείγμα ατόμων [όπως για παράδειγμα η μελέτη REST (RLS epidemiology, symptoms and treatment) στην οποία πήραν μέρος πάνω από 15000 άτομα], ερευνήθηκε ο ρόλος του φύλου και τις ηλικίας στο ΣΑΠ (84, 85) . Γενικά, το ποσοστό του ΣΑΠ είναι μεγαλύτερο στις γυναίκες εν συγκρίσει με τους άντρες, με αναφορές να κάνουν λόγω για διπλάσιο ποσοστό επηρεασμού των γυναικών από αυτό των ανδρών. Επίσης αναφέρεται ότι το ποσοστό αυτό αυξάνεται όσο αυξάνεται και η ηλικία (48). Παρομοίως, στην έρευνα των Hadjigeorgiou et al. (2007) στην κεντρική Ελλάδα, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ΣΑΠ πράγματι επηρεάζει περισσότερο τις γυναίκες με τον λόγο των γυναικών έναντι στους άντρες να βρίσκεται στο 2.6 (80). Το φαινόμενο αυτό φαίνεται να ισχύει και στο ουραιμικό ΣΑΠ, με στοιχεία από έρευνες να επιβεβαιώνουν την μεγαλύτερη εμφάνιση του ΣΑΠ στις γυναίκες παρά στους άνδρες (72).

2.7 Επιπτώσεις του ΣΑΠ

2.7.1 Επίδραση στην ποιότητα ζωής

Είναι ευρέως γνωστό ότι το πρωτογενές ΣΑΠ συνδέεται αρνητικά με τη ποιότητα ζωής των ασθενών (86). Φαίνεται ότι το κυρίαρχο αίτιο για τα πολύ χαμηλά επίπεδα ζωής των ασθενών με ΣΑΠ, είναι η αρνητική επίδραση του συνδρόμου στον ύπνο των ασθενών, που με τη σειρά του επιφέρει αλλοιώσεις στην καθημερινή διαβίωση των ασθενών και γενικά στον τρόπο ζωής τους (87). Η επιρροή του ΣΑΠ στην ποιότητα ζωής των ασθενών είναι τόσο σημαντική και καθοριστική, έτσι ώστε οι ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ να παρουσιάζουν παρόμοια ή και χαμηλότερα

επίπεδα ζωής από ασθενείς με άλλες χρόνιες παθήσεις όπως ο διαβήτης και τα καρδιοαγγειακά νοσήματα (85-87).

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι υπάρχουν στοιχεία που αναφέρουν ότι οι ΑΚ ασθενείς που πάσχουν από ΣΑΠ, παρουσιάζουν ακόμη πιο χαμηλά επίπεδα ποιότητας ζωής από τους ΑΚ ασθενείς χωρίς ΣΑΠ αλλά και από τους ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ (6, 9). Παρόλα αυτά δεν είναι ακόμη σαφές εάν οι επιπτώσεις του συνδρόμου στα επίπεδα ποιότητας ζωής των ασθενών με ΣΑΠ είναι απόρροια παραγόντων που σχετίζονται με ψυχικούς-πνευματικούς παράγοντες ή με σωματικούς παράγοντες, και που επηρεάζονται από το ΣΑΠ.

Σε μια μελέτη σε ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ, βρέθηκε ότι το σύνδρομο επηρεάζει αρνητικά κυρίως ψυχολογικούς-πνευματικούς παράγοντες της ποιότητας ζωής παρά παράγοντες που έχουν να κάνουν με τη σωματική κατάσταση των ασθενών (10). Αντίθετα, σε μια μελέτη των Unruh et al. (2004) σε ΑΚ ασθενείς, τα δεδομένα έδειξαν ότι οι ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ παρουσίασαν μειωμένα επίπεδα ποιότητας ζωής συγκρινόμενοι με ΑΚ ασθενείς χωρίς το ΣΑΠ, τόσο στα ψυχολογικά-πνευματικά σκέλη της ποιότητας ζωής αλλά και στους σωματικούς παράγοντες. Μέχρι τώρα, καμία έρευνα δεν εξέτασε παραμέτρους που να σχετίζονται με την φυσική κατάσταση και λειτουργική ικανότητα ΑΚ ασθενών με ΣΑΠ, δεδομένα που θα μπορούσαν να προσθέσουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την επίδραση ή όχι του συνδρόμου σε σωματικούς παράγοντες σε αυτούς τους ασθενείς.

2.7.2 Επίδραση στον ύπνο

Το ΣΑΠ θεωρείται κυρίως μια διαταραχή του ύπνου, που επηρεάζει σημαντικά αυτή την φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Οι διαταραχές του ύπνου είναι πολύ κοινές στους ΑΚ ασθενείς (5, 88), με την νεφρική νόσο και την θεραπεία της αιμοκάθαρσης να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ή/και την επιδείνωση των συμπτωμάτων των διαταραχών του ύπνου (36). Αναφορικά με την επίδραση του ΣΑΠ και του ΣΠΚΑ στους ΑΚ ασθενείς σε παράγοντες που σχετίζονται με τον ύπνο των ασθενών, τα μέχρι τώρα δημοσιευμένα στοιχεία δείχνουν ότι και τα δύο

σύνδρομα επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα και ποσότητα του ύπνου, ανεξαρτήτως από την μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε στην εκάστοτε μελέτη για την αξιολόγηση των παραμέτρων του ύπνου (μέσω πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου ή ειδικών ερωτηματολογίων) (5). Επιπλέον, φαίνεται ότι στους ΑΚ ασθενείς και τα δύο σύνδρομα επηρεάζουν σε μεγαλύτερο βαθμό παραμέτρους όπως η ποιότητα του ύπνου και η κινητική δραστηριότητα εκφραζόμενη με τις ΠΚΑ, απ' ό,τι επηρεάζουν τις ίδιες παραμέτρους στο πρωτογενές ΣΑΠ (8, 45), όπως επίσης επιφέρουν μεγαλύτερες μειώσεις στα επίπεδα ποιότητας ζωής των ΑΚ ασθενών που πάσχουν από αυτά τα δύο σύνδρομα (8). Εξάλλου, οι Gigli et al αναφέρουν ότι οι ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ, παρουσιάζουν ακόμη χειρότερα επίπεδα ημερήσιας υπνηλίας από τους ΑΚ ασθενείς χωρίς ΣΑΠ (70).

Λαμβάνοντας υπόψη μας τα πιο, γίνεται αντιληπτό ότι το ΣΑΠ επιφέρει αρνητικές επιπτώσεις σε παράγοντες που σχετίζονται με τον ύπνο των ασθενών στον πληθυσμό που υποβάλλεται σε θεραπεία αιμοκάθαρσης.

2.8 Θεραπεία του ΣΑΠ

Δυστυχώς, πολύ λίγα είναι τα διαθέσιμα στοιχεία στην βιβλιογραφία αναφορικά με τις επιλογές θεραπείας του ουραιμικού ΣΑΠ. Επιπλέον, άξιο αναφοράς τυγχάνει το γεγονός ότι στην πλειοψηφία των ερευνών σχετικά με το ουραιμικό ΣΑΠ, χρησιμοποιήθηκε μικρό δείγμα ασθενών έτσι η στατιστική ισχύς των μελετών αυτών κρίνεται ανεπαρκής. Επίσης το γεγονός ότι οι μελέτες αυτές χρησιμοποίησαν μικρές σχετικά περιόδους σε ό,τι αφορά την παρέμβαση με την φαρμακευτική αγωγή, παράγοντας που επίσης περιορίζει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και τη ευρύτερη εφαρμογή των ευρημάτων των μελετών αυτών.

Έτσι ως φυσικό επακόλουθο, οι οδηγίες για την θεραπεία του ουραιμικού ΣΑΠ βασίστηκαν κυρίως από στοιχεία που εξήχθησαν από μελέτες σε ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ, και προτείνεται στους νεφρολόγους να ακολουθούν σε ό,τι αφορά το ΣΑΠ τις οδηγίες που υπάρχουν για τον γενικό πληθυσμό.

Στο κείμενο που ακολουθεί, αναλύονται οι φαρμακευτικές και μη-φαρμακευτικές επιλογές θεραπείας του ΣΑΠ, ενώ γίνεται εκτεταμένη αναφορά στο κομμάτι των ντοπαμινεργικών αγωνιστών σε ότι αφορά τις φαρμακευτικές προσεγγίσεις και στην άσκηση σε ότι αφορά τις μη-φαρμακευτικές προσεγγίσεις θεραπείας του ΣΑΠ, αφού αυτά τα δύο αποτελούν τις παρεμβάσεις που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διδακτορική διατριβή.

Με βάση τη βιβλιογραφία φαίνεται πως η καλύτερη θεραπεία σε ότι αφορά το ουραιμικό ΣΑΠ, είναι πιθανότατα η μεταμόσχευση νεφρού, αφού υπάρχουν στοιχεία που αναφέρουν σημαντικές (μέχρι και πλήρη απαλλαγή από τα συμπτώματα) μειώσεις στα κλινικά συμπτώματα του συνδρόμου (89) αλλά και στην σοβαρότητα των ΠΚΑ κατά τον βραδινό ύπνο (90). Έτσι μια πετυχημένη μεταμόσχευση νεφρού, εκτός από τα ευεργετικά αποτελέσματα που έχει στη ζωή και την υγεία του ασθενή, φαίνεται να επιφέρει και σημαντικά αποτελέσματα στην μείωση των συμπτωμάτων του ουραιμικού ΣΑΠ. Αξίζει να αναφέρουμε ότι πολύ πρόσφατα στοιχεία αναφέρουν ότι το ΣΑΠ σχετίζεται με την νεφρική νόσο ακόμα και σε άτομα που δεν έχουν φθάσει στο τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας και να χρειαστεί να υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση (91).

2.8.1 Φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τη θεραπεία του ΣΑΠ

Η πρόδρομος ουσία της ντοπαμίνης, λεβόντοπα (levodopa ή L-DOPA), χρησιμοποιούταν ευρέως στην περασμένη δεκαετία για την αντιμετώπιση του ΣΑΠ (25). Η θεραπεία με την ουσία λεβόντοπα παρόλο που θεωρείται μια αποτελεσματική προσέγγιση για τη μείωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου, λόγω του ότι έχει συσχετιστεί με το φαινόμενο επιδείνωσης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ γνωστό και ως augmentation (92), δεν προτείνεται πλέον από την επιστημονική και ιατρική κοινότητα για τη θεραπεία του συνδρόμου. Το φαινόμενο της επιδείνωσης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ που επέρχεται μετά από φαρμακευτική αγωγή με ντοπαμινεργικούς αγωνιστές (NA) θα είναι κάτι που θα συζητήσουμε σε περισσότερη έκταση αργότερα.

Η πλέον αποτελεσματική προσέγγιση για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ θεωρείται η θεραπεία με ΝΑ. Αυτοί περιλαμβάνουν α) τους μη-εργοταμινικούς (non-ergot) ΝΑ όπως Ροπινιρόλη (Ropinirole), Πραμιπεξόλη (Pramipexole) και Ροτιγοτίνη (Rotigotine), με τους πρώτους δύο να είναι και επίσημα αναγνωρισμένοι και εγκεκριμένοι από το U.S Food and Drug Administration και το European Medicines Agency για χρήση στην θεραπεία του ΣΑΠ και β) εργοταμινικούς (ergot) ΝΑ όπως Καβεργολίνη (Cabergoline) and Περγολίδη (Pergolide). Πρόσφατα οι εργοταμινικοί (παράγωγα της ερυσιβώδους ολύρας) ΝΑ και ειδικότερα το Pergolide έχουν βρεθεί να σχετίζονται με την ανάπτυξη βαλβιδοπαθειών της καρδιάς σε άτομα που πάσχουν από τη νόσο του Πάρκινσον (93, 94) και αποφεύγεται η χρήση τους στο ΣΑΠ παρόλο που υπάρχουν στοιχεία που αναφέρουν ότι είναι αποτελεσματικοί στην μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ.

Οι μη- εργοταμινικοί ΝΑ όπως η ροπινιρόλη (Ropinirole) και η Πραμιπεξόλη (Pramipexole ή Mirapexin) είναι όπως δείχνουν πολλές μελέτες στο χώρο του πρωτογενούς ΣΑΠ αποτελεσματικοί στην μείωση των κινητικών αλλά και αισθητικών (κλινικών) συμπτωμάτων του συνδρόμου με σχετικά ήπιες και περιορισμένες παρενέργειες και φαινόμενα επιδείνωσης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ (augmentation). Παρόλα αυτά, φαίνεται ένα ποσοστό των ασθενών που χρησιμοποίησαν μη-εργοταμινικούς ΝΑ διέκοψαν την θεραπεία με τα συγκεκριμένα σκευάσματα λόγω παρενεργειών, όπως αναφέρεται σε ένα πολύ πρόσφατο ανασκοπητικό άρθρο για την χρήση των ουσιών αυτών στο ΣΑΠ (95).

Η ροπινιρόλη είναι ένας συνθετικός αγωνιστής της ντοπαμίνης ο οποίος δρα στους υποδοχείς της ντοπαμίνης D2, οι οποίοι αναφέρονται να δυσλειτουργούν στους ασθενείς με ΣΑΠ. Επιπλέον η ροπινιρόλη έχει σχετικά μεγαλύτερη χημική συγγένεια με τους υποδοχείς D3 και D4 από άλλους αγωνιστές της ντοπαμίνης, αλλά έχει ελάχιστη χημική συγγένεια με τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D1. Ο χρόνος ημιζωής της ροπινιρόλης κυμαίνεται από 6 έως 8 ώρες ενώ μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Η αρχική δόση που προτείνεται για τους ασθενείς με ΣΑΠ είναι στα 0.25 mg ανά μέρα, 2 ώρες πριν τον βραδινό ύπνο ενώ μπορεί να φθάσει μέχρι και 4 mg ανά μέρα σε ασθενείς με σοβαρής μορφής ΣΑΠ (96).

Δυστυχώς ελάχιστα είναι τα στοιχεία που είναι διαθέσιμα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των ΝΑ στους ΑΚ ασθενείς. Οι διαθέσιμες μελέτες χρησιμοποίησαν μικρό δείγμα και μικρή χρονική περίοδο παρέμβασης και επιπλέον στην πλειοψηφία των ερευνών χρησιμοποιήθηκε η ουσία Λεβόντοπα (97-99). Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη του 2004, 11 ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ είχαν λάβει σκευάσματα που περιείχαν την ουσία ροπινιρόλη ή την ουσία λεβόντοπα για 14 βδομάδες (21). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι η ροπινιρόλη ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική σε ότι αφορά τη μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ. Επίσης να αναφέρουμε ότι τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης σε ΑΚ ασθενείς η οποία χρησιμοποίησε την ουσία Πραμιπεξόλη, έδειξαν ότι και το συγκεκριμένο σκεύασμα μη-εργοταμινικών ΝΑ είναι αποτελεσματικό στην μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, χωρίς σημαντικές παρενέργειες (100).

Ακόμα όμως και αν φαίνεται πως οι ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ μπορούν να επωφεληθούν από την θεραπεία με ΝΑ όπως η ροπινιρόλη, κάποια δεδομένα αναφέρουν ότι οι συγκριμένοι ασθενείς παρουσιάζουν μειωμένη ανταπόκριση σε αυτές τις ουσίες εν συγκρίσει με αντίστοιχους ασθενείς με ΣΑΠ με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (101).

Επιπλέον κάποια φάρμακα και συμπληρώματα που δεν περιέχουν ΝΑ έχουν χρησιμοποιηθεί στο ΣΑΠ με σχετικά επιτυχή αποτελέσματα όπως το αντιεπιληπτικό σκεύασμα Gabapentin (Γκαμπαπετίνη) (102), οποιοειδή [Οξυκοδόνη, Μεθαδόνη και κυρίως Τραμανδόλη (Οxχαlgan)] (66, 103) και συμπληρώματα μαγνησίου (103, 104), εντούτοις, στις μέρες μας αυτά τα σκευάσματα κυρίως χορηγούνται όταν ο ασθενής δεν ανέχεται τους ΝΑ ή σε περιπτώσεις που τα σκευάσματα των ΝΑ αποτύχουν να μειώσουν τα συμπτώματα του ΣΑΠ. Στην κλινική πρακτική, περίπου στο 20% των ασθενών με πρωτογενές ΣΑΠ χορηγούνται 2 ή και περισσότερα φαρμακευτικά σκευάσματα για την αντιμετώπιση του ΣΑΠ (105).

Η θεραπεία με ΝΑ (κυρίως με το Λεβόντοπα) συχνά σχετίζεται με παρενέργειες που έχουν σχέση με την εκδήλωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ όπως για παράδειγμα μια αύξηση στην σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΠ ή και την εκδήλωση των συμπτωμάτων και σε άλλα μέρη του σώματος. Το φαινόμενο αυτό αναφέρεται στην

βιβλιογραφία σαν augmentation (επιδείνωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ) και συνήθως εμφανίζεται μετά από χρόνια χορήγηση ΝΑ όπως επίσης και σε αυξημένη δόση της συγκεκριμένης ουσίας (24). Θα πρέπει όπως να αναφέρουμε ότι τα πλέον χρησιμοποιούμενα σκευάσματα ΝΑ που περιέχουν κυρίως τις ουσίες ροπινιρόλη και πραμιπεξόλη δεν έχουν συσχετιστεί σε μεγάλο βαθμό με το φαινόμενο της επιδείνωσης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, εν αντιθέσει με το Λεβόντοπα. Σοβαρής μορφής augmentation μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα σε παρατεταμένη αφύπνιση και εγρήγορση του ασθενή ή ακόμα και απώλεια κάποιων κλασικών χαρακτηριστικών του ΣΑΠ, όπως για παράδειγμα την απώλεια του κερκαδικού χαρακτηριστικού του συνδρόμου ή την αδυναμία για προσωρινή ανακούφιση από κίνηση των ποδιών του ασθενή (24). Θα πρέπει να σημειώσουμε ότι το augmentation θα πρέπει να ξεχωρίζεται από μια άλλη συναφή κατάσταση που έχει σχέση με την θεραπεία με ΝΑ και που ονομάζεται early morning rebound. Το φαινόμενο αυτό χαρακτηρίζεται από εμφάνιση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ κατά τις πρωινές ώρες. Το φαινόμενο του augmentation έχει αναφερθεί ότι προκαλεί ακόμη μεγαλύτερες μειώσεις στα επίπεδα ζωής του ασθενή με ΣΑΠ (24).

Άλλες παρενέργειες που αναφέρονται από την θεραπεία με ΝΑ (ροπινιρόλη) σε ασθενείς με ΣΑΠ είναι συμπτώματα ζάλης, εμετός, ναυτία, πονοκέφαλος, πόνος στην κοιλιακή χώρα και αϋπνία (62). Αξιοσημείωτο αποτελεί το γεγονός ότι μέρος των ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν σκευάσματα με μη-εργοταμινικούς ντοπαμινεργικούς αγωνιστές να διακόπτουν την θεραπεία με τα συγκεκριμένα σκευάσματα εξαιτίας των πιο πάνω παρενεργειών (95). Γενικά, οι παρενέργειες από τη χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών σε ασθενείς με ΣΑΠ είναι δοσοεξαρτώμενες, δηλαδή η σοβαρότητα των παρενεργειών εξαρτάται από το μέγεθος της δοσολογίας των φαρμάκων.

Το φαινόμενο του augmentation μπορεί να διαγνωστεί με βάση κάποια κριτήρια που δημοσιεύτηκαν από τις επιστημονικές ομάδες μελέτης του ΣΑΠ (Πίνακας 2.2) και βασίζονται σε κλινική εξέταση του ασθενή. Για την αξιολόγηση της σοβαρότητας του φαινομένου του augmentation μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο εργαστηριακές μετρήσεις όπως οι ΠΚΑ εκτιμώμενες μέσω πολυκαταγραφικής

μελέτης ύπνου, η δοκιμασία SIT και με τη χρήση ακτιγραφίας αλλά και με τη χρήση ειδικών κλιμάκων αξιολόγησης όπως το Augmentation Severity Rating Scale (106).

Για να αποφευχθούν φαινόμενα επιδείνωσης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ που οφείλονται σε φαρμακολογικές παρεμβάσεις, μη-φαρμακολογικές παρεμβάσεις όπως η άσκηση θα πρέπει να εξεταστούν σαν λύσεις για την μείωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου, τουλάχιστον στην μέτρια και στην ήπια μορφή σοβαρότητας του ΣΑΠ. Στην παρούσα διατριβή η άσκηση αποτελεί την κατεξοχήν παρέμβαση που θα εξεταστεί έτσι ώστε να εξαχθούν πολύτιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μιας τέτοιας προσέγγισης στο ουραιμικό ΣΑΠ.

Πίνακας 2.2: Διαγνωστικά κριτήρια του φαινομένου της επιδείνωσης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ (augmentation) (107)

-
- ❖ Έναρξη των συμπτωμάτων του ΣΑΠ κατά τις απογευματινές ώρες ή νωρίς το βράδυ
 - ❖ Τα συμπτώματα του ΣΑΠ είναι πιο έντονα
 - ❖ Μείωση της περιόδου ανακούφισης από τα συμπτώματα που ακολουθεί την χορήγηση φαρμάκων του ΣΑΠ
 - ❖ Επέκταση των συμπτωμάτων του συνδρόμου και σε μέλη του σώματος τα οποία δεν είχαν επηρεαστεί στο παρελθόν
-

Επιπλέον, το γεγονός ότι κάποια από τα ντοπαμινεργικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο ΣΑΠ μεταβολίζονται κυρίως στους νεφρούς, έχει ως λογικό επακόλουθο η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών να είναι περιορισμένη σε ασθενείς με παθολογική νεφρική λειτουργία.

Έτσι γίνεται αντιληπτό ότι υπάρχει μια ανάγκη για εξεύρεση για νέες και καινοτόμους παρεμβάσεις οι οποίες θα μπορούν αποτελεσματικά και με ασφάλεια να μειώνουν τα συμπτώματα του ΣΑΠ στους ΑΚ ασθενείς.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, όλες οι μορφές του δευτερογενούς ΣΑΠ σχετίζονται με έλλειψη σιδήρου και αναιμία. Στους ΑΚ ασθενείς η αναιμία αναφέρεται ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ή την επιδείνωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ (108). Για αυτό το λόγο, πολλές μελέτες εξέτασαν την επίδραση της συμπληρωματικής λήψης σιδήρου (58) ή ερυθροποιητίνης (56) στην μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ σε ΑΚ ασθενείς με επιτυχή αποτελέσματα.

Πρέπει όμως να αναφέρουμε ότι υπάρχουν σημαντικά δεδομένα από άλλες μελέτες οι οποίες αναφέρουν ότι τα επίπεδα σιδήρου στον ορό, τα επίπεδα φερριτίνης και η αναιμία δεν σχετίζονται πλέον με το ουραιμικό ΣΑΠ (8, 70, 71). Αυτό παρουσιάζεται λογικό από την στιγμή που τα τελευταία χρόνια οι ΑΚ ασθενείς χορηγούνται ερυθροποιητίνη και σίδηρο ενδοφλέβια μέσα στα συνήθη πλαίσια της θεραπείας τους στις μονάδες τεχνητού νεφρού.

Εν κατακλείδι, όσον αφορά τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τη θεραπεία του ουραιμικού ΣΑΠ, παρομοίως με το πρωτογενές ΣΑΠ, η πρώτη λύση που προτείνεται είναι η θεραπεία με ΝΑ (μη-εργοταμινικούς) και συγκεκριμένα με ροπινιρόλη. Σε περιπτώσεις εμφάνισης φαινομένων επιδείνωσης των συμπτωμάτων του συνδρόμου μετά από τη χρήση των ΝΑ ή σε περιπτώσεις που ο ασθενής δεν ανέχεται τις ουσίες αυτές μπορεί να υπάρξει αλλαγή της θεραπείας με άλλες ουσίες που δεν περιλαμβάνουν ΝΑ όπως Γκαμπαπετίνη, οπιοειδή και βενζοδιαζεπίνες.

2.8.2 Μη-φαρμακευτικές παρεμβάσεις στο ΣΑΠ (άσκηση)

Παρομοίως με τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις, ελάχιστα στοιχεία είναι εις γνώσιν μας σχετικά με τις μη-φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τη θεραπεία του ΣΑΠ στους ΑΚ ασθενείς. Έχοντας σαν δεδομένο ότι ένας από τους κύριους σκοπούς της παρούσας διατριβής είναι να εξετάσει τον πιθανό ευεργετικό ρόλο της άσκησης σε παραμέτρους σχετικούς με τη ποιότητα ζωής αλλά και στα συμπτώματα του ΣΑΠ, στο πιο κάτω κείμενο θα συζητηθεί λεπτομερώς μονάχα η άσκηση σαν πιθανή μη-φαρμακευτική επιλογή θεραπείας στο ΣΑΠ. Εδώ να τονίσουμε ότι παρόλο που υπάρχει κάποια αναφορά σε άλλες μη-φαρμακευτικές παρεμβάσεις στο ΣΑΠ, αυτές

είναι βασισμένες σε ανέκδοτα στοιχεία και από προσωπικές αναφορές ασθενών που πάσχουν από το σύνδρομο, και όχι από κάποια καλά σχεδιασμένη κλινική μελέτη.

Υπάρχουν κάποια στοιχεία που προτείνουν ότι η άσκηση θα μπορούσε να αποτελέσει μια ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, σε ασθενείς με πρωτογενές και ουραιμικό ΣΑΠ.

Συγκεκριμένα, οι Aukerman et al. της εξέτασαν την επίδραση ενός προγράμματος αερόβιας προπόνησης για 12 βδομάδες σε ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ (18). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αερόβια προπόνηση είναι αποτελεσματική στην μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, όπως αυτά εκτιμήθηκαν με το ειδικό ερωτηματολόγιο-κλίμακα αξιολόγησης των συμπτωμάτων της διεθνούς ομάδας μελέτης του ΣΑΠ. Αυτή η μελέτη αποτελεί την μοναδική μέχρι τώρα μελέτη στην οποία δίνονται στοιχεία αναφορικά με την θετική επίδραση της άσκησης σαν λύση για την μείωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου. Δυστυχώς, θα πρέπει να τονιστεί το γεγονός ότι αυτή η μελέτη περιέχει κάποιους περιορισμούς που μπορεί να επηρέασαν την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων όπως η απουσία ελέγχου της πιθανής χορήγησης φαρμάκων του ΣΑΠ σε κάποιους από τους ασθενείς της μελέτης.

Παρομοίως με το πρωτογενές ΣΑΠ, στον χώρο του ουραιμικού ΣΑΠ επίσης μόνο μια μελέτη εξέτασε την επίδραση της άσκησης στην μείωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου. Στην πιλοτική αυτή μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2008, οι ασθενείς συμμετείχαν σε ένα πρόγραμμα αερόβιας άσκησης διάρκειας 16 εβδομάδων κατά τη διάρκεια των συνεδριών της αιμοκάθαρσης (19). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αερόβια προπόνηση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης επιφέρει μειώσεις κατά 42% στα συμπτώματα του ΣΑΠ όπως επίσης ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής κατά 24%, την ποιότητα του ύπνου κατά 25% όπως επίσης μπορεί να αυξήσει την λειτουργική ικανότητα και την ικανότητα για άσκηση κατά 28 και 50% αντίστοιχα.

Η μείωση που επέρχεται στα συμπτώματα του ΣΑΠ/ΠΚΑ μετά από την συμμετοχή του ασθενή σε οξεία ή χρόνια αερόβια άσκηση οφείλεται ίσως στο γεγονός ότι αυτή η μορφή άσκησης έχει βρεθεί ότι μπορεί να προκαλέσει αυξημένη έκκριση ενός

ενδογενούς οπιοειδούς, των β-ενδορφίνων (109). Πράγματι, σε μια πολύ πρόσφατη έρευνα σε ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ, βρέθηκε ότι η αύξηση των επιπέδων των β-ενδορφίνων που προκλήθηκε από οξεία ή χρόνια αερόβια άσκηση, συσχετίζεται άμεσα με την ταυτόχρονη μείωση των ΠΚΑ, εκτιμώμενες με τη μέθοδο της πολυκαταγραφίας (12).

Με βάση τα πιο πάνω στοιχεία, φαίνεται ότι η άσκηση είναι μια πολλά υποσχόμενη και ασφαλές παρέμβαση για τη μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, και ευελπιστούμε ότι με τα δεδομένα της παρούσας διατριβής θα προστεθούν ακόμη περισσότερα και πολύτιμα στοιχεία αναφορικά με την συγκεκριμένη παρέμβαση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

**ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΩΝ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ
ΣΤΟΥΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ:
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ,
ΜΥΪΚΗ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ ΚΑΙ
ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ**

Εισαγωγή

Το Σύνδρομο των Ανήσυχων Ποδιών (ΣΑΠ) είναι μια αισθητικοκινητική νευρολογική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από μια ακαταμάχητη επιθυμία για κίνηση στα κάτω άκρα. Το δυσάρεστο αυτό αίσθημα γίνεται εντονότερο κατά τις βραδινές περιόδους και σε περιόδους ακινησίας ενώ επέρχεται προσωρινή ανακούφιση από τα συμπτώματα εφόσον ο πάσχοντας κινηθεί ή μετακινήσει τα πόδια του (1). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι το ΣΑΠ είναι πολύ κοινό στους αιμοκαθαιρόμενους (ΑΚ) ασθενείς (6), και στην βιβλιογραφία είναι γνωστό και ως ουραιμικό ΣΑΠ.

Έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ χαρακτηρίζονται από ακόμη πιο χαμηλά επίπεδα ζωής από ότι αναφέρονται στους ΑΚ ασθενείς χωρίς το ΣΑΠ (6-9), ωστόσο δεν είναι ακόμη σαφές εάν αυτό οφείλεται στο ότι το ΣΑΠ προκαλεί περαιτέρω αλλοιώσεις σε ψυχολογικούς-πνευματικούς παράγοντες που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής των ασθενών ή έχει σχέση με σωματικούς παράγοντες.

Κάποια δεδομένα από ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ υποστηρίζουν ότι η επίδραση του συνδρόμου στην ποιότητα ζωής των ασθενών, επέρχεται μέσω της επιρροής του ΣΑΠ σε ψυχολογικούς παράγοντες αντί σε σωματικούς παράγοντες (10, 110).

Είναι γνωστό ότι η ποιότητα ζωής επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από αλλοιώσεις στην λειτουργική ικανότητα και την σωματική κατάσταση του ατόμου, ευρήματα που έχουν παρατηρηθεί και σε ΑΚ ασθενείς. Δεν ξέρουμε όμως ακόμη εάν οι ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ παρουσιάζουν ακόμη μεγαλύτερες αλλοιώσεις στην μυϊκή σύσταση και στο μέγεθος του σκελετικού μυός, στη σύσταση του σώματος και στη λειτουργική ικανότητα, συγκριτικά με τους ΑΚ ασθενείς που δεν έχουν ΣΑΠ.

Θεωρητικά, η δυσφορία που επιφέρει το σύνδρομο στους ασθενείς με ΣΑΠ, μπορεί να τους οδηγήσει σε αποφυγή σωματικής δραστηριότητας. Από την άλλη, ο συνεχόμενος κύκλος κίνησης-ανάπαυσης ο οποίος είναι ως αποτέλεσμα της προσπάθειας του ασθενή να ανακουφιστεί από τα συμπτώματα ίσως να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη σωματική δραστηριότητα και ότι είναι επακόλουθο αυτής στην σωματική κατάσταση του ατόμου. Έτσι, τουλάχιστον θεωρητικά, και τα δύο

αυτά ενδεχόμενα μπορεί να επηρεάζουν παράγοντες όπως σωματική και μυϊκή σύσταση και μέγεθος και λειτουργία του σκελετικού μυός.

Είναι εξακριβωμένο ότι το ΣΑΠ τόσο στην πρωτογενή (85) αλλά και στην ουραιμική (7) του μορφή σχετίζεται με στέρηση και διαταραχή του ύπνου του ασθενή. Η στέρηση ύπνου αναφέρεται ότι σχετίζεται με σημαντικές μειώσεις στην κυκλοφορία αναβολικών ορμονών (111, 112), επηρεάζοντας έτσι και τον μεταβολισμό και το μέγεθος του μυός και προκαλώντας καταβολισμό πρωτεϊνών στο σώμα. Πράγματι, υπάρχουν στοιχεία σε ΑΚ ασθενείς τα οποία επαληθεύουν την πιο πάνω υπόθεση, αναφέροντας ότι η έλλειψη ύπνου και οι διαταραχές του ύπνου μπορεί να προκαλέσουν ακόμη πιο αυξημένα επίπεδα μυϊκής ατροφίας στους συγκεκριμένους ασθενείς (88). Συμμεριζόμενοι το γεγονός ότι το ΣΑΠ προκαλεί ξεκάθαρα στέρηση του ύπνου του πάσχοντα, μας κάνει να πιστεύουμε ότι αυτό μπορεί να προκαλέσει και σημαντικές αλλοιώσεις στην σύσταση και μέγεθος του σκελετικού μυός του ασθενή, επιδεινώνοντας ακόμη περισσότερο την μυϊκή ατροφία που χαρακτηρίζει τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Έχοντας υπόψη μας το μεγάλο ποσοστό άγνοιας εν σχέση με την ύπαρξη του συνδρόμου και το γεγονός ότι το ΣΑΠ είναι σχετικά αδιάγνωστο ακόμη στους ΑΚ ασθενείς (6, 69), αλλά και ότι το ΣΑΠ μπορεί να επιφέρει σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα ζωής σε παράγοντες που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής των ασθενών, μας κάνει να υποθέτουμε ότι πολλές μελέτες οι οποίες εξέτασαν θέματα ποιότητας ζωής των ασθενών, να έχουν πιθανώς όχι τόσο ξεκάθαρα δεδομένα μιας και δεν έλαβαν υπόψη τους τον παράγοντα ΣΑΠ. Επίσης, γενικά υπάρχει μια εμφανής έλλειψη στοιχείων σχετικά με την επιρροή του συνδρόμου στον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει εάν οι ΑΚ ασθενείς που πάσχουν από ΣΑΠ, παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές σε παράγοντες όπως η λειτουργική ικανότητα, το μέγεθος και η λειτουργία του σκελετικού μυός, η σωματική σύσταση και γενικά η ποιότητα ζωής εν σχέση με τους ΑΚ ασθενείς χωρίς ΣΑΠ.

Μεθοδολογία

Δοκιμαζόμενοι

Στην μελέτη αυτή εξετάστηκαν συνολικά 85 ΑΚ ασθενείς, από τους οποίους τελικά μόνο οι 70 πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και δέχτηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη (51 άντρες, 19 γυναίκες, 54.1 ± 16.9 έτη). Χρησιμοποιώντας τα κριτήρια διάγνωσης του ΣΑΠ από την διεθνή ομάδα μελέτης του ΣΑΠ (1), οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες σύμφωνα με τη διάγνωση του συνδρόμου: στην ομάδα με ΣΑΠ ($n = 30$, 20 άντρες / 10 γυναίκες, 55.4 ± 13.4 έτη) και την ομάδα χωρίς ΣΑΠ ($n = 40$, 31 άντρες / 9 γυναίκες, 53.1 ± 19.3 έτη).

Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας σε θέματα ανθρωπίνης έρευνας του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας σύμφωνα με τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι του 1975. Όλοι οι ασθενείς συναίνεσαν γραπτώς για τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Ασθενείς αποκλείστηκαν από την μελέτη εάν είχε διαγνωστεί νευροπάθεια (από Νευρολόγο- Δρ. Χατζηγεωργίου Γ.) ή εάν οι ασθενείς είχαν λόγους να βρίσκονται σε καταβολισμό όπως υποθρεψία, ηπατίτιδες ή λοιμώξεις μέχρι και 3 μήνες πριν την έναρξη των μετρήσεων. Συγκεκριμένα αποκλείστηκαν από τη μελέτη λόγω του ότι δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής 12 ασθενείς (8 λόγω νευροπάθειας και 4 λόγω ηπατίτιδας) ενώ 3 ασθενείς δεν δέχτηκαν να συμμετάσχουν στην μελέτη για προσωπικούς λόγους. Επιπλέον κανείς από τους ασθενείς δεν ήταν αλκοολικός ή καταναλάωνε πέραν των 5 μονάδων αλκοόλ την εβδομάδα όπως επίσης κανένας ασθενής δεν λάμβανε θεραπεία με ντοπαμινεργικούς αγωνιστές πριν και κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Τέλος, δίνονταν οδηγίες στους ασθενείς ώστε να αποφεύγουν την έντονη σωματική δραστηριότητα για τουλάχιστον 72 ώρες πριν από τις μετρήσεις, για να αποφευχθεί η οξεία επίδραση της άσκησης στις εξεταζόμενες παραμέτρους.

Διάγνωση και αξιολόγηση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ

Το ΣΑΠ διαγνώστηκε κατά κύριο τρόπο με τη χρήση του ερωτηματολογίου της διεθνούς ομάδας μελέτης του ΣΑΠ το οποίο περιλαμβάνει τα 4 βασικά διαγνωστικά κριτήρια (1), ενώ σαν υποστηρικτικό στοιχείο χρησιμοποιήθηκε η παρουσία περιοδικών κινήσεων των άκρων (ΠΚΑ) κατά τη διάρκεια του ύπνου, οι οποίες προήλθαν από αξιολόγηση των ασθενών σε ολονύχτια πολυκαταγραφική μελέτη (1). Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο μελέτης ύπνου του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας, σύμφωνα με τις οδηγίες του Αμερικάνικου Οργανισμού Συνδρόμων του Ύπνου (42, 43). Η αξιολόγηση των ΠΚΑ πραγματοποιήθηκε με βάση τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Ιατρικής του Ύπνου (World Association of Sleep Medicine) για την καταγραφή και βαθμονόμηση των ΠΚΑ (44). Τέλος, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, αξιολογήθηκε με τη χρήση της κλίμακας αξιολόγησης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ της διεθνούς ομάδας μελέτης του ΣΑΠ (113).

Διαδικασία της συνεδρίας της Αιμοκάθαρσης

Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση (Fresenius 4008B, Oberursel, Germany) για τουλάχιστον 4 ώρες, 3 φορές την εβδομάδα με τη χρήση φίλτρων κοίλων ινών και διττανθρακικού διαλύματος. Επίσης στους ασθενείς χορηγείτο ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ως αντιπηκτικό στα πλαίσια της θεραπείας (Enoxaparin, Clexane®, Sanofi-Aventis, Strasbourg, France). Η δόση της ηπαρίνης ήταν 40-60mg και χορηγείτο ενδοφλεβίως πριν την έναρξη της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης. Τέλος στους ασθενείς χορηγείτο ερυθροποιητίνη στο τέλος της συνεδρίας, έτσι ώστε να διατηρήσουν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης τους μεταξύ 11-12 (g/dL).

Πειραματικός Σχεδιασμός

Η διάγνωση του ΣΑΠ πραγματοποιήθηκε πριν την έναρξη των μετρήσεων, και τα αποτελέσματα κωδικοποιήθηκαν έτσι ώστε τα άτομα τα οποία θα

πραγματοποιούσαν τις διάφορες μετρήσεις και αναλύσεις να είναι τυφλά σε ότι αφορά την ύπαρξη ή όχι του συνδρόμου σε κάθε ασθενή, μέχρι και το τέλος των αναλύσεων των δεδομένων. Οι ασθενείς εξετάζονταν σε μια επίσκεψη τους στις εγκαταστάσεις του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας σε μια μέρα όπου δεν θα πραγματοποιούσαν αιμοκάθαρση. Το βράδυ πραγματοποιείτο η ολονύχτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Το επόμενο πρωί πραγματοποιείτο η συλλογή των δειγμάτων του αίματος, ενώ ακολουθούσε η αξιολόγηση της μυϊκής και σωματικής σύστασης με τη χρήση του αξονικού τομογράφου και της μεθόδου DEXA αντίστοιχα, ενώ ακολουθούσαν τα ερωτηματολόγια και τα διάφορα λειτουργικά τεστ.

Σωματική και μυϊκή σύσταση

Για την μέτρηση του ολικού σωματικού λίπους και της άλιπης σωματικής μάζας χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος DEXA (ελληνική ορολογία: απορροφησιομετρία διπλοενεργειακών φωτονίων - Dual Energy X-Ray Absorptiometry, DEXA) (Lunar model DPX Madison, WI) (114). Η επιμέρους ανάλυση πραγματοποιήθηκε όπως έχει περιγραφεί αλλού (115-117). Συγκεκριμένα η εικόνα από το απεικονιστικό μηχάνημα χωρίστηκε σε 3 επιμέρους περιοχές: την περιοχή των χεριών, των ποδιών και του κορμού. Ο διαχωρισμός μεταξύ των χεριών και του κορμού πραγματοποιήθηκε μέσω των γραμμών που ζωγραφίστηκαν ανάμεσα στην άρθρωση του βραχίονα και μεταξύ του κορμού και των ποδιών μέσω μιας γραμμής η οποία είχε κατεύθυνση προς τους γοφούς με μια κλίση 45° στο οβελιαίο επίπεδο του σώματος που σχηματιζόταν στην εικόνα. Το κεφάλι του ασθενή διαχωρίστηκε από την περιοχή του κορμού μέσω μιας εγκάρσιας γραμμής η οποία περνούσε κάτω ακριβώς από τη σιαγόνα του ασθενή. Η περιοχή του κορμού αποτελείτο από τον θώρακα, την κοιλιά, την λεκάνη και από ένα μέρος του άνω μέρους των μηρών. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σε χιλιοστογραμμάρια λιπώδους και μυϊκού ιστού. Η μέτρηση του μεγέθους και η σύσταση του δεξιού μηρού πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ενός συστήματος αξονικού τομογράφου (Philips Tomoscan SR5000) με τον ασθενή να βρίσκεται σε ύπτια θέση. Η περιοχή της εγκάρσιας διατομής του μηριαίου μυός (Cross Sectional Area-CSA) και η λιπώδης διήθηση στον μυ

(Extramyocellular lipids-EMCL – or fat infiltration) εξετάστηκαν μέσω των εικόνων πάχους 2 εκατοστών που συλλέχτηκαν (6 σε αριθμό ανά ασθενή) στο ανατομικό σημείο με την μεγαλύτερη διάμετρο του μηρού, ακολουθώντας την διαδικασία η οποία έχει περιγραφεί αλλού(118, 119).

Η ανάλυση των εικόνων που προέκυψαν πραγματοποιήθηκε μέσω του λογισμικού IDL (Interactive Data Language Research Systems Inc., Boulder, CO) όπως έχει περιγραφεί προηγουμένως (88). Το συγκεκριμένο λογισμικό παρέχει την δυνατότητα για την εκτίμηση ποσοτικά του λίπους, του μυϊκού ιστού και διαφόρων άλλων στοιχείων όπως συνδετικού και οστίτη ιστού, τόσο σε τετραγωνικά εκατοστά (cm²) αλλά και σε ποσοστιαία σύσταση του ιστού σε μυϊκό ιστό, λιπώδη ιστό και άλλα στοιχεία όπως συνδετικό ιστό.

Η χρήση του αξονικού τομογράφου θεωρείτε μια ακριβής και αξιόπιστη μέτρηση για την εκτίμηση της σύστασης του μηρού αλλά και για την αξιολόγηση της μυϊκής ατροφίας των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (118).

Η αναλογία της περιφέρειας μέσης-γοφών υπολογίστηκε ως εξής: η περιφέρεια της μέσης ορίστηκε σαν το διάστημα μεταξύ της κορυφής της πυέλου και των κατώτερων ορίων των πλευρών και η περιφέρεια των γοφών ορίστηκε ως η μεγαλύτερη περιφέρεια των γλουτών.

Λειτουργική Ικανότητα

Η λειτουργική ικανότητα των ασθενών εκτιμήθηκε μέσω μιας σειράς δοκιμασιών, ειδικά σχεδιασμένες για την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας ασθενών με χρόνιες παθήσεις. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία βάδισης του νοσοκομείου του Βορείου Στάνφορτσαϊρ (NSRI-North Staffordshire Royal Infirmary walking test) η οποία περιλαμβάνει συνεχόμενη βάρδια 50 μέτρων, ανάβαση 22 σκαλοπατιών, κατάβαση 22 σκαλοπατιών και βάρδια 50 μέτρων πίσω στην αφετηρία. Στόχο του τεστ αποτελεί η ολοκλήρωση της πιο πάνω διαδρομής σε όσο το δυνατό μικρότερο χρονικό διάστημα.

Επίσης χρησιμοποιήθηκαν δύο sit-to-stand tests (STS-5 και STS-60). Το τεστ μυϊκής ισχύος «STS 5 επαναλήψεων» αξιολογεί το πόσο γρήγορα (σε δευτερόλεπτα) μπορεί ένας ασθενής να κάτσει και να σηκωθεί 5 φορές από μία καρέκλα. Κατά τη διάρκεια του τεστ ο ασθενής δεν θα πρέπει να χρησιμοποιεί καθόλου τα χέρια του στην όλη κίνηση. Επίσης θα πρέπει να σηκώνεται εντελώς σε όρθια θέση με όρθιο το σώμα του και στο κάθισμα ολόκληρη η επιφάνεια των γλουτών να εφάπτεται με την καρέκλα. Μια παραλλαγή του «STS 5 επαναλήψεων» αποτελεί το τεστ μυϊκής αντοχής «STS 60 δευτερολέπτων» το οποίο αξιολογεί το πόσες φορές (σε επαναλήψεις) μπορεί ένας ασθενής να κάτσει και να σηκωθεί από μία καρέκλα σε διάστημα 60 δευτερολέπτων. Το ύψος της καρέκλας προτείνεται να κυμαίνεται μεταξύ 0.42-0.46 μέτρα (16).

Τέλος χρησιμοποιήθηκαν και δύο δοκιμασίες βάδισης (φυσιολογική και γρήγορη βάδιση) συνολικής απόστασης 6.06 μέτρων για την κάθε δοκιμασία (88, 120-122). Όλα τα λειτουργικά τεστ διεξήχθησαν σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο στο Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας.

Ερωτηματολόγια

Όλα τα ερωτηματολόγια συμπληρώθηκαν με την μέθοδο της συνέντευξης από ειδικευμένο προσωπικό (Γιαννάκη, Σακκάς, Καρατζαφέρη, Χατζηγεωργίου). Τα επίπεδα ποιότητας ζωής εκτιμήθηκαν μέσω ενός ειδικά τροποποιημένου ερωτηματολογίου για ΑΚ ασθενείς (SF-36 Quality of Life questionnaire) (123). Τα επίπεδα των συμπτωμάτων κατάθλιψης εκτιμήθηκαν με την κλίμακα αυτοεκτίμησης των επιπέδων κατάθλιψης του Zung (124), που έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στο παρελθόν σε ΑΚ ασθενείς (88, 125). Η κλίμακα ημερήσιας υπνηλίας του Epworth (Epworth sleepiness scale-ESS) χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει τα επίπεδα ημερήσιας υπνηλίας των ασθενών (126), ενώ ένα εβδομαδιαίο ημερολόγιο προσαρμοσμένο από το τμήμα ιατρικής του Πανεπιστημίου της Μασαχουσέτης, χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της ποιότητας του ύπνου όπως έχει περιγραφεί προηγουμένως (88).

Βιοχημικοί Δείκτες

Η ανάλυση των επιπέδων της αλβουμίνης, φερριτίνης, σιδήρου, αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης πραγματοποιήθηκε στα κλινικά εργαστήρια του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας ακολουθώντας τις συνηθισμένες και ισχύουσες μεθόδους. Η επάρκεια της αιμοκάθαρσης (Kt/V) υπολογίστηκε μέσω της εξίσωσης του Daugirdas II (127).

Στατιστική Ανάλυση

Ο σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να εξεταστούν πιθανές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στην ολική και επιμέρους σωματική σύσταση, στο μέγεθος και σύσταση του μηριαίου μυός, στην λειτουργική ικανότητα και ποιότητα ζωής των ασθενών. Στις μεταβλητές όπου υπήρχε κανονική κατανομή οι διαφορές μεταξύ των ασθενών των δύο ομάδων στις διάφορες μεταβλητές εξετάστηκαν με Unpaired *t*-tests, χρησιμοποιήθηκε chi-square (χ τετράγωνο κατανομή) για τις κατηγορηματικές μεταβλητές και Mann-Whitney *U* test για τις μεταβλητές όπου δεν υπήρχε κανονική κατανομή. Τέλος, για εξακρίβωση τυχόν συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών πραγματοποιήθηκε Spearman rank correlation test. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο στατιστικό πρόγραμμα SPSS (Statistical Package for the Social Sciences software- SPSS for Windows, version 13.0, Chicago, Illinois). Όλες οι τιμές στο κείμενο παρουσιάζονται ως μέσες τιμές \pm τυπική απόκλιση. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $P \leq 0.05$.

Αποτελέσματα

Ο επιπολασμός του ΣΑΠ στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης ήταν γύρω στο 42% (30 από 70). Το 53% των ασθενών με ΣΑΠ (16 από 30) βρέθηκαν να παρουσιάζουν ΠΚΑ κατά τη διάρκεια της νύχτας (PLMS). Η διάγνωση των ΠΚΑ έγινε σύμφωνα με τον δείκτη των ΠΚΑ κατά τη διάρκεια της νύχτας ανά ώρα (ΠΚΑ/ώρα >15). Το σκορ των ασθενών στην κλίμακα εκτίμησης της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του ΣΑΠ (IRLS severity scale) ήταν 23.7 ± 9.2 , τιμή η οποία συνεπάγεται με σοβαρά συμπτώματα του ΣΑΠ στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Ο επιπολασμός του ΣΑΠ βρέθηκε να είναι αυξημένος στις γυναίκες εν συγκρίσει με τους άνδρες (52% έναντι 39%), παρόλα αυτά δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση του φύλου με την ύπαρξη του ΣΑΠ στους ασθενείς της παρούσας μελέτης ($P = 0.313$).

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται λεπτομερώς στον Πίνακα 3.1. Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων σε όλες τις εξεταζόμενες παραμέτρους, εκτός των επιπέδων της αλβουμίνης τα όποια βρέθηκαν να είναι αυξημένα στην ομάδα του ΣΑΠ ($P = 0.002$).

Τα δεδομένα για τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.2. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων σε όλες τις λειτουργικές δοκιμασίες που εξετάστηκαν. Εν αντιθέσει, σημαντικές διαφορές παρουσιάστηκαν μεταξύ των 2 ομάδων στην ποιότητα ζωής (Γράφημα 3.1), στα επίπεδα των συμπτωμάτων κατάθλιψης και στο ημερολόγιο ύπνου, ενώ οι ασθενείς της ομάδας τους ΣΑΠ τείνουν να έχουν σημαντικά αυξημένο σκορ στην κλίμακα ημερήσιας υπνηλίας (Πίνακας 3.3). Το σκορ στην κλίμακα εκτίμησης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ (IRLS) βρέθηκε να συσχετίζεται με το σκορ των ασθενών στο ημερολόγιο ύπνου ($r = 0.410$, $P = 0.030$), ενώ η ύπαρξη του ΣΑΠ βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με το σκορ των ασθενών στο ημερολόγιο ύπνου ($r = 0.343$, $P = 0.05$) και με το σκορ στην κλίμακα κατάθλιψης ($r = 0.30$, $P = 0.015$). Τέλος, αρνητική συσχέτιση παρουσιάστηκε μεταξύ του σκορ στο IRLS και της κλίμακας της σωματικής υγείας ($r = -0.482$, $P = 0.008$) και του συνολικού σκορ ($r = -0.423$, $P = 0.022$) της ποιότητας ζωής.

Η συνολική και επιμέρους ανάλυση της σύστασης του σώματος με τη μέθοδο DEXA δεν έδειξε κάποιες σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων παρά μόνο στην άλιπη σωματική μάζα των χεριών εκτιμώμενη σε κιλά, η οποία βρέθηκε να είναι σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς με ΣΑΠ ($P=0.030$). Η ανάλυση των εικόνων του αξονικού τομογράφου έδειξε σημαντικές μειώσεις στην ομάδα των ασθενών με ΣΑΠ στην συνολική περιοχή του μηρού ($P=0.026$), την εγκάρσια περιοχή του μυός του μηρού ($P=0.016$) και στην λιπώδη διήθηση στον ίδιο μυ ($P=0.034$). Εν αντιθέσει, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές αναφορικά στο ποσοστό της λιπώδους διήθησης και στο ποσοστό του μυϊκού ιστού μέσα στον μηριαίο μυ αλλά και στην περιοχή του υποδόριου λίπους του μηρού (Πίνακας 3.4).

Πίνακας 3.1. Παρουσίαση των χαρακτηριστικών των ασθενών, κατανεμημένα με βάση τη διάγνωση του Συνδρόμου των Ανήσυχων Ποδιών

Μεταβλητή	Σύνολο των ασθενών	Ομάδα χωρίς ΣΑΠ	Ομάδα ΣΑΠ	Τιμή P
N	70	40	30	-
Γυναίκες/Αντρες	19/51	9/31	10/20	0.313 ^a
Ηλικία (έτη)	54.1 ± 16.9	53.1 ± 19.3	55.4 ± 13.4	0.580
ΔΜΣ (Kg/m ²)	25.5±4.2	25.2±4.5	25.8±3.9	0.580
Kt/V	1.24±0.4	1.25±0.5	1.22±0.4	0.802
Έτη στην αιμοκάθαρση	3.0±2.6	2.5±1.6	3.7±3.5	0.093
ΠΜΓ	0.97±0.07	0.97±0.06	0.97±0.07	0.744
Παρουσία ΠΚΑ στον ύπνο	23 (33%)	7 (17.5%)	16 (53%)	0.008^a
ΠΚΑ στον ύπνο ανά ώρα	20.4±29.3	10.3±20.2	31.5±33.7	0.003
IRLS σκορ	-	-	23.7 ± 9.2	-
Αλβουμίνη (g/dL)	4.1±0.4	4.0±0.3	4.3±0.3	0.002
Φεριτίνη (ng/ml)	202.3±189.5	173.2±173.3	241.1± 206.6	0.187
Σίδηρος (μg/dl)	61.7±31.5	54.7±32.0	70.7±33.8	0.067
Αιματοκρίτης	36.3±4.9	35.7±5.5	37.0±3.9	0.300
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	11.8±1.6	11.5±1.6	12.2±1.5	0.107
Ποσοστό διαβήτη	6 (8.57)	3 (7.5%)	3 (10%)	0.757 ^a
Καρδιαγγειακή νόσος	10 (14.2%)	5 (12.5%)	5 (16.6%)	0.641 ^a
Ποσοστό υπέρτασης	34 (48.5%)	20 (50%)	14(46.6%)	0.724 ^a

Όλα τα δεδομένα είναι σε μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση. Συντομογραφίες: ΣΑΠ, Σύνδρομο των Ανήσυχων Ποδιών; ΔΜΣ, δείκτης μάζας σώματος; Kt/V, επάρκεια της αιμοκάθαρσης; ΠΜΓ, περιφέρεια μέσης γοφών; ΠΚΑ, περιοδικές κινήσεις των άκρων; IRLS, ερωτηματολόγιο της διεθνούς ομάδας μελέτης του ΣΑΠ για την αξιολόγηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του ΣΑΠ.

^a Για τις κατηγορηματικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση chi-square test

Πίνακας 3.2. Δεδομένα για τη λειτουργική ικανότητα, επίπεδα των συμπτωμάτων κατάθλιψης, ημερήσια υπνηλία και ποιότητα του ύπνου, κατανεμημένα με βάση τη διάγνωση του Συνδρόμου των Ανήσυχων Ποδιών

Μεταβλητή	Σύνολο των ασθενών	Ομάδα χωρίς ΣΑΠ	Ομάδα ΣΑΠ	Τιμή P
Τεστ λειτουργικής ικανότητας				
STS- 5 (δευτ)	10.5±3.4	11.1±4.2	9.6±1.8	0.092
STS-60 (επαναλήψεις)	27.8±8.4	28.8±8.9	26.6±7.6	0.334
Φυσιολογική Βάδιση (δευτ)	6.0±1.5	6.1±1.8	5.8±1.2	0.404
Γρήγορη Βάδιση(δευτ)	4.2±1.1	4.3±1.3	4.0±0.9	0.475
NSRI test (δευτ)	84.3±36.8	85.6±41.4	82.7±30.5	0.760
Ερωτηματολόγια				
Ημερολόγιο Ύπνου	7.3±4.8	5.9 ±4.4	9.2 ±4.7	0.006
Κλίμακα Ημερήσιας Υπνηλίας	6.0±4.1	5.2±3.8	7.1±4.4	0.069
Κλίμακα Κατάθλιψης Zung	41.0±9.6	38.2±8.3	44.4 ±10.1	0.008

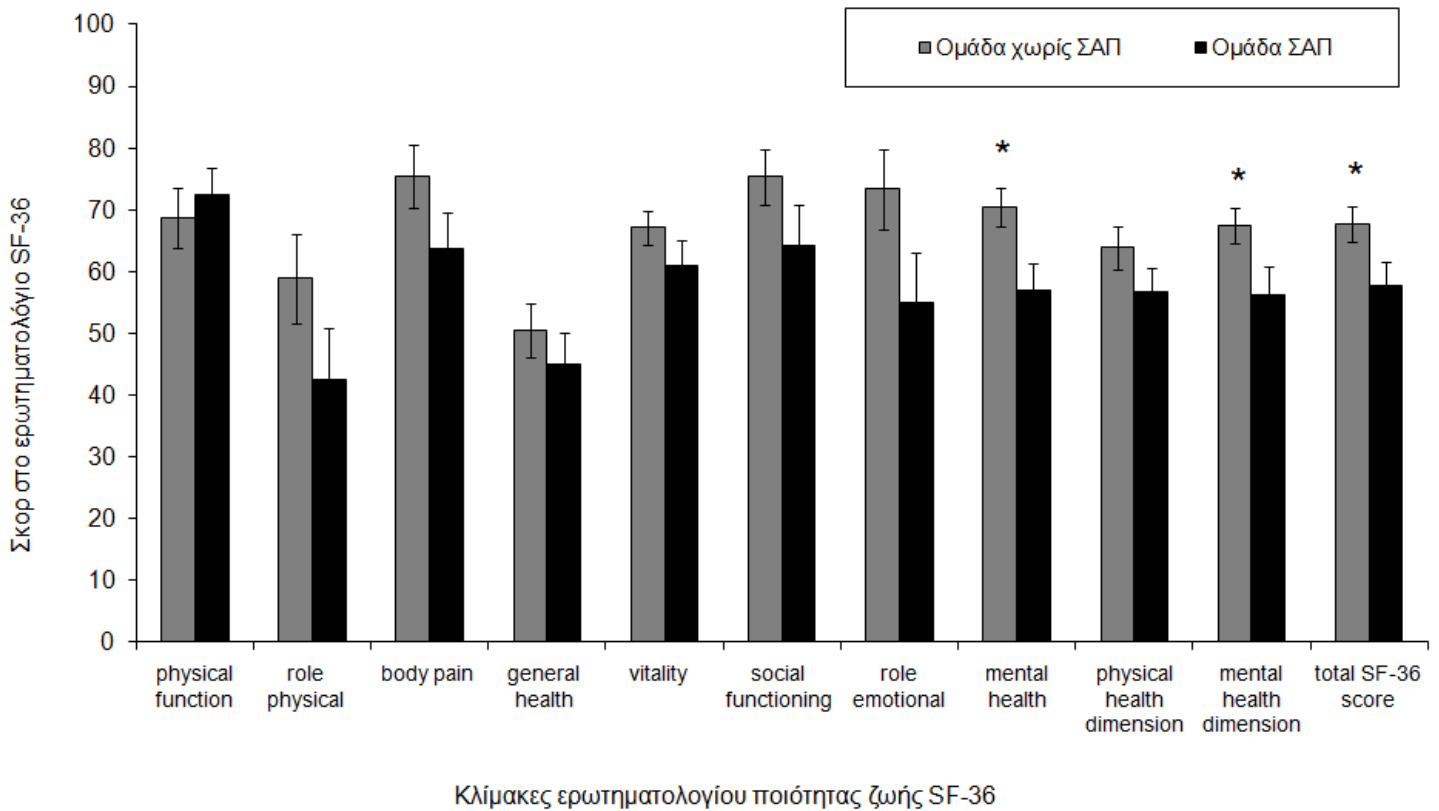
Όλα τα δεδομένα είναι σε μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση. Συντομογραφίες: ΣΑΠ, Σύνδρομο των Ανήσυχων Ποδιών; STS-5, sit-to- stand test 5-επαναλήψεων; STS-60, sit-to- stand test 60 δευτερολέπτων; NSRI, δοκιμασία βάδισης του νοσοκομείου του Βορείου Staffordshire

Πίνακας 3.3: Παράμετροι σύστασης του σώματος και των σκελετικών μυών του μηρού κατανεμημένοι με βάση τη διάγνωση του Συνδρόμου των Ανήσυχων Ποδιών

Μεταβλητή	Σύνολο των ασθενών	Ομάδα χωρίς ΣΑΠ	Ομάδα ΣΑΠ	Τιμή P
Σωματική σύσταση εκτιμώμενη με τη μέθοδο DEXA				
Συνολικό σωματικό λίπος (%)	27.4 ± 11.3	25.3 ± 11.9	29.7 ± 10.5	0.164
Λίπος κορμού (%)	27.9 ± 11.3	26.1 ± 12.3	29.9 ± 9.7	0.212
% Λίπους ποδιών	27.4 ± 11.2	25.0 ± 12.2	30.0 ± 11.9	0.141
% Λίπους χεριών	24.4 ± 12.6	22.3 ± 12.7	26.6 ± 12.3	0.221
Συνολική ΑΣΜ (Kg)	46.1 ± 8.8	47.3 ± 9.2	44.9 ± 8.3	0.338
ΑΣΜ κορμού (kg)	23.9 ± 4.5	23.9 ± 4.3	23.9 ± 4.7	0.975
ΑΣΜ ποδιών (kg)	14.5 ± 3.1	15.2 ± 3.4	13.8 ± 3.7	0.102
ΑΣΜ χεριών (kg)	5.0 ± 1.4	5.5 ± 1.6	4.6 ± 1.0	0.030
Ανάλυση των εικόνων του Αξονικού τομογράφου για τους μύες του μηρού				
Μέγεθος δεξιού μηρού	112.1 ± 25.5	119.4 ± 28.9	104.3 ± 18.8	0.026
EMCL CSA (cm ²)	17.4 ± 8.7	20.1 ± 8.6	14.5 ± 8.0	0.016
EMLC (%)	15.7 ± 7.4	17.2 ± 6.8	14.1 ± 7.7	0.112
Μυϊκή CSA (cm ²)	94.5 ± 25.2	101.4 ± 28.9	87.1 ± 18.4	0.034
Μυϊκός ιστός (%)	82.7 ± 6.9	82.4 ± 6.8	83.1 ± 7.2	0.685
SAT CSA (cm ²)	115.0 ± 54.1	113.5 ± 56.7	116.5 ± 52.4	0.852

Όλα τα δεδομένα είναι σε μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση. Συντομογραφίες: ΣΑΠ, Σύνδρομο των Ανήσυχων Ποδιών; ΑΣΜ, Άλιπη σωματική μάζα; EMLC, extramyocellular lipids (fat infiltration- λιπώδης διήθηση); CSA, cross sectional area- εγκάρσια διατομή του μυός; SAT, subcutaneous adipose tissue- υποδόριος λιπώδης ιστός

Γράφημα 3.1: Κλίμακες του ερωτηματολογίου της ποιότητας ζωής SF-36, κατανεμημένες με βάση τη διάγνωση του Συνδρόμου των Ανήσυχων Ποδιών



*Σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Το σκορ στην κάθε κλίμακα μπορεί να κυμανθεί από το 0 έως το 100. Όλα τα δεδομένα είναι μέσες τιμές \pm τυπικό σφάλμα

Συζήτηση

Εξ' όσον γνωρίζουμε αυτή είναι η πρώτη μελέτη η οποία παρουσιάζει λεπτομερή στοιχεία αναφορικά με την επίδραση του ΣΑΠ σε παραμέτρους όπως η λειτουργική ικανότητα, η σωματική σύσταση, η μυϊκή σύσταση και το μέγεθος του μυός σε ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ. Τα αποτελέσματα μας δείχνουν ότι δεν υπάρχει κάποια μετρήσιμη επίπτωση του ΣΑΠ στις πιο πάνω παραμέτρους σε ΑΚ ασθενείς, με εξαίρεση το μέγεθος των μυών του μηρού το οποίο βρέθηκε να είναι σημαντικά μειωμένο στην ομάδα του ΣΑΠ. Εν αντίθεση με τις σωματικές-σχετιζόμενες παραμέτρους, οι ψυχολογικοί παράγοντες και ο ύπνος βρέθηκαν να είναι σημαντικά μειωμένοι στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΣΑΠ, επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών.

Περίπου 42% του εξεταζόμενου πληθυσμού βρέθηκε να πάσχει από το ΣΑΠ. Το ποσοστό αυτό αν και παρουσιάζεται να είναι σχετικά αυξημένο (82), είναι πολύ κοντά στα ποσοστά που αναφέρονται και σε άλλες μελέτες σε ΑΚ ασθενείς από διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες οι οποίες χρησιμοποίησαν τα ίδια κριτήρια διάγνωσης του ΣΑΠ (72). Στην παρούσα μελέτη το ΣΑΠ διαγνώστηκε με βάση τα 4 κριτήρια του ερωτηματολογίου της Διεθνούς Ομάδας Μελέτης του ΣΑΠ, τα οποία θεωρούνται ως το πιο αξιόπιστο και έγκυρο εργαλείο διάγνωσης του συνδρόμου (1). Επίσης, η ύπαρξη του συνδρόμου επιβεβαιώθηκε εν μέρει και από την παρουσία των ΠΚΑ κατά τη διάρκεια ολονύχτιας μελέτης ύπνου. Τα δεδομένα μας έδειξαν ότι το 53% των ασθενών της μελέτης μας βρέθηκε να παρουσιάζει επίσης ΠΚΑ κατά τον ύπνο (ΠΚΑ/ώρα μεγαλύτερο του 15), ενώ ο δείκτης των ΠΚΑ κατά τον ύπνο ανά ώρα βρέθηκε να είναι σημαντικά αυξημένος στους ασθενείς με ΣΑΠ επιβεβαιώνοντας προηγούμενα δεδομένα σε ΑΚ ασθενείς (8). Θα πρέπει να τονιστεί ότι σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες σχετικά με τις κλινικές μελέτες στο ΣΑΠ, η παρουσία των ΠΚΑ θα πρέπει να αποτελεί υποστηρικτικό στοιχείο για τη διάγνωση του συνδρόμου (128). Το σκορ των ασθενών της μελέτης μας στην κλίμακα εκτίμησης της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του ΣΑΠ παραθέτει σε σοβαρής μορφής ΣΑΠ (113). Ο επιπολασμός του ΣΑΠ βρέθηκε να είναι αυξημένος στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες, επιβεβαιώνοντας δεδομένα τόσο σε ασθενείς με ουραιμικό (72) αλλά

και πρωτογενές (80) ΣΑΠ, παρόλα αυτά δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση του φύλου και της ύπαρξης του ΣΑΠ στην παρούσα μελέτη.

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία οι ΑΚ ασθενείς χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα στην μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου (129), μειωμένα επίπεδα λειτουργικής ικανότητας, αδυναμία και μειωμένη ικανότητα και αντοχή στην άσκηση (14). Στους ασθενείς με ΣΑΠ με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι τιμές για την μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου (3) και τα επίπεδα φυσικής κατάστασης των ασθενών (130) αναφέρονται να είναι μειωμένα εν σχέση με τα αντίστοιχα δεδομένα των ατόμων της ίδιας ηλικίας χωρίς ΣΑΠ. Με βάση τα στοιχεία αυτά, υποθέτουμε ότι στους ΑΚ ασθενείς που πάσχουν από ΣΑΠ, οι μειώσεις στην φυσική κατάσταση και την λειτουργική τους ικανότητα να είναι ακόμη πιο έντονες αφού η «συνύπαρξη» του ΣΑΠ από τη μια και της νεφρικής νόσου από την άλλη ίσως έχει ακόμη μεγαλύτερες επιδράσεις σε αυτές τις παραμέτρους, επιφέροντας ακόμη πιο μειωμένα επίπεδα από τους ΑΚ ασθενείς χωρίς ΣΑΠ.

Αν δούμε τα πράγματα όμως με μια άλλη οπτική γωνία, αυτή η ακαταμάχητη ανάγκη για κίνηση των άκρων των ασθενών με ΣΑΠ που πολλές φορές συνοδεύεται και από την ανάγκη να περπατήσουν για να μπορέσουν να ανακουφιστούν προσωρινά από τα συμπτώματα του συνδρόμου, ίσως να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών αυτών με άμεσο αποτέλεσμα και στα επίπεδα φυσικής κατάστασης και λειτουργικής ικανότητας. Άρα έστω και αν αυτή η αύξηση της κινητικής τους δραστηριότητας δεν είναι προσωπική επιλογή αλλά κάτι το αναπόφευκτο για να μπορέσουν να ανακουφιστούν έστω προσωρινά, μπορεί να εξισορροπήσει κατά κάποιο τρόπο τις όποιες πιθανές μειώσεις στα επίπεδα φυσικής κατάστασης και λειτουργικής ικανότητας που πιθανόν να τους προκαλούσε το ΣΑΠ.

Ανεξαρτήτως της ύπαρξης ή όχι του ΣΑΠ, οι ασθενείς των 2 ομάδων παρουσίασαν παρόμοια αποτελέσματα στις λειτουργικές δοκιμασίες στις οποίες αξιολογήθηκαν στην παρούσα μελέτη. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης σε ηλικιωμένα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, τα οποία αναφέρουν ότι δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των

ατόμων με και χωρίς ΣΑΠ, σε κάποιες δοκιμασίες φυσικής κατάστασης, μερικές από τις οποίες χρησιμοποιήθηκαν και στην δική μας μελέτη (110).

Υπάρχουν σημαντικά στοιχεία στην βιβλιογραφία τα οποία αναφέρουν ότι οι ΑΚ ασθενείς χαρακτηρίζονται από σημαντικές αλλοιώσεις στο μέγεθος (13) και τη λειτουργικότητα (131) των σκελετικών μυών των κάτω άκρων. Η ανάλυση των εικόνων που προήλθαν από τον αξονικό τομογράφο έδειξαν ότι μεταξύ των 2 ομάδων υπάρχουν σημαντικές διαφορές στο συνολικό μέγεθος του μηρού, στην εγκάρσια διατομή του μυός του μηρού και στην περιοχή της λιπώδους διήθησης στον μυ. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι το ΣΑΠ μπορεί να προκαλέσει στους ΑΚ ασθενείς ακόμη μεγαλύτερα επίπεδα μυϊκής ατροφίας, παρόλα αυτά δεν είναι ικανό να αλλάξει τα ποσοστά της λιπώδους διήθησης και του μυϊκού ιστού μέσα στον μυ, ακόμη και αν η περιοχή της λιπώδους διήθησης στο μυ παρουσιάζεται σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς με ΣΑΠ. Η μείωση στο συνολικό μέγεθος του μυός του μηρού μπορεί να εξηγηθεί από την αντίστοιχη μείωση που υπάρχει στην εγκάρσια διατομή του μυός και της περιοχής της λιπώδους διήθησης στον μυ, και όχι από την περιοχή του υποδόριου λίπους η οποία βρέθηκε να μην διαφέρει σημαντικά στις δύο ομάδες.

Η σημαντικά μειωμένη περιοχή της λιπώδους διήθησης που βρήκαμε στους ασθενείς με το ΣΑΠ ίσως να οφείλεται στο ότι οι ασθενείς αυτοί λόγω των συνεχών κύκλων κίνησης των άκρων τους την ώρα των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, μπορούν και χρησιμοποιούν περισσότερο λίπος για ενέργεια.

Να αναφέρουμε ότι πραγματοποιήσαμε επιπλέον ανάλυση σχετικά με το ποσοστό της εγκάρσιας διατομής του μυός προς το ποσοστό της λιπώδους διήθησης στον μυ και βρήκαμε ότι στους ασθενείς με ΣΑΠ είναι ελαφρά αυξημένο, χωρίς όμως να φτάνει σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα εν συγκρίσει με τους ασθενείς χωρίς ΣΑΠ. Συγκεκριμένα η ανάλυση των εικόνων του αξονικού τομογράφου έδειξε ότι το συνολικό μέγεθος του μηρού παρουσιάζεται μειωμένο κατά 13%, η εγκάρσια διατομή του μυός κατά 17% και η περιοχή της λιπώδους διήθησης στον μυ κατά 22% στην ομάδα του ΣΑΠ εν σχέση με την ομάδα χωρίς ΣΑΠ αντίστοιχα. Τέλος, όπως έχει ήδη αναφερθεί πιο πάνω, το υποδόριο λίπος (SAT) δεν βρέθηκε να διαφέρει

σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, εύρημα το οποίο επιβεβαιώνουν και από την ανάλυση των δεδομένων της μεθόδου DEXA για την επιμέρους σύσταση του σώματος. Τα συγκεκριμένα δεδομένα, έρχονται σε συμφωνία με δεδομένα άλλων μελετών που χρησιμοποίησαν ανθρωπομετρικές παραμέτρους όπως η αναλογία μέσης-γοφών και ο δείκτης μάζας σώματος, που αναφέρουν ότι οι συγκεκριμένοι παράγοντες δεν συσχετίζονται με την εμφάνιση του ΣΑΠ (132), όπως επίσης δεν διαφέρουν μεταξύ ΑΚ ασθενών με ή χωρίς ΣΑΠ (70).

Το γεγονός ότι το ΣΑΠ μπορεί να προκαλέσει ακόμη μεγαλύτερες μειώσεις στο μέγεθος των σκελετικών μυών των ΑΚ ασθενών είναι κάτι που θα πρέπει να απασχολήσει σοβαρά την επιστημονική και ιατρική κοινότητα αφού υπάρχουν στοιχεία τα οποία συνδέουν την απώλεια μυϊκής μάζας, μεταξύ άλλων, και με αυξημένη θνησιμότητα στον συγκεκριμένο πληθυσμό (133).

Το ΣΑΠ είναι ευρέως γνωστό ότι προκαλεί στέρηση ύπνου (85) που με τη σειρά του μπορεί να προκαλέσει μειώσεις στην κυκλοφορία αναβολικών ορμονών όπως η αυξητική ορμόνη και ο Ινσουλινοειδής Αυξητικός Παράγοντας 1 (IGF-I) (111, 112), ορμόνες οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν το μέγεθος του μυός. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται ότι οι ΑΚ ασθενείς χαρακτηρίζονται από αντίσταση στην δράση των πιο πάνω ορμονών (134), έτσι ακόμη μεγαλύτερες μειώσεις στην κυκλοφορία τους προκαλούμενες από την στέρηση του ύπνου λόγω του ΣΑΠ, είναι κάτι το οποίο θα πρέπει να προσεχθεί ιδιαίτερα στην προσπάθεια των επιστημόνων για αντιμετώπιση του καταβολισμού και της μυϊκής ατροφίας που υπάρχει σε μεγάλο κομμάτι του συγκεκριμένου πληθυσμού. Η μελέτη των παραμέτρων της σωματικής και μυϊκής σύστασης στους ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ είναι κάτι το καινούργιο γενικά στο πεδίο του ΣΑΠ, και απαιτείτε μεγαλύτερη και πιο εντατική έρευνα για να εξερευνήσουμε με μεγαλύτερη εγκυρότητα και ακρίβεια το ενδεχόμενο να επηρεάζει αρνητικά το ΣΑΠ τις πιο πάνω παραμέτρους.

Υπάρχουν αναφορές στην βιβλιογραφία οι οποίες τονίζουν την αυξημένη πιθανότητα για τραυματισμό των σκελετικών μυών των ασθενών που πάσχουν από σοβαρής μορφής ΣΑΠ, και ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους (135). Μια πιθανή επεξήγηση για το πιο πάνω φαινόμενο είναι ότι οι ασθενείς με σοβαρά

συμπτώματα του ΣΑΠ πολλές φορές στην προσπάθεια τους να ανακουφιστούν από τα συμπτώματα αναγκάζονται να σηκωθούν και να περπατήσουν κατά τη διάρκεια της νύχτας, ενέργειες οι οποίες αυξάνουν την πιθανότητα να υποστούν κάποιοι μυϊκό τραυματισμό από πτώσεις κτλ, όπως επίσης από το γεγονός ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρουσιάζουν μη-φυσιολογική βάδιση (136).

Παρόλα αυτά είναι ακόμη άγνωστο το εάν το ΣΑΠ μπορεί να επιφέρει κάποιες αρνητικές αλλοιώσεις στην λειτουργική ικανότητα, την σύσταση και το μέγεθος των μυών των κάτω άκρων, παράγοντες οι οποίοι είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για πτώσεις και τραυματισμούς των ασθενών (137). Σε μια επιδημιολογική μελέτη από τους Phillips et al, το ΣΑΠ βρέθηκε να σχετίζεται με έλλειψη άσκησης ενώ οι συγγραφείς δικαιολόγησαν το εύρημα αυτό στο γεγονός ότι οι ασθενείς με ΣΑΠ ίσως να αποφεύγουν να ασκούνται λόγω της δυσφορίας και της ενόχλησης που τους προκαλεί το σύνδρομο στα άκρα τους (138). Η μυϊκή αδυναμία και η έλλειψη άσκησης (υποκινητικότητα) είναι χαρακτηριστικά των ΑΚ ασθενών κυρίως λόγω των μειώσεων στο μέγεθος (13) και στην μειωμένη λειτουργικότητα των σκελετικών μυών (131) που προκαλεί η ουραιμία και η θεραπεία της αιμοκάθαρσης. Με βάση τα πιο πάνω, υποθέταμε ότι η έλλειψη άσκησης λόγω του ΣΑΠ από τη μια και η μυϊκή ατροφία και αδυναμία λόγω της ουραιμίας από την άλλη, πιθανόν να δρούσαν αθροιστικά με αποτέλεσμα οι ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ να παρουσιάζουν ακόμη πιο μεγάλες αλλοιώσεις στην μυϊκή και σωματική σύσταση των μυών των κάτω άκρων, εν συγκρίσει με τους ΑΚ ασθενείς χωρίς ΣΑΠ.

Από την άλλη, και πάλι σε θεωρητικό επίπεδο, αυτός ο συνεχής κύκλος κίνησης και χαλάρωσης ο οποίος χαρακτηρίζει τους ασθενείς με ΣΑΠ θα μπορεί επίσης να επιφέρει κάποιες αλλαγές στην σωματική και μυϊκή σύσταση και μέγεθος των μυών των κάτω άκρων.

Εξ' όσον γνωρίζουμε μόνο μια μελέτη έχει εξετάσει την επίδραση του ΣΑΠ στην φυσιολογία του σκελετικού μυός σε ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ, ενώ δεν υπάρχουν καθόλου στοιχεία όσον αφορά το ουραιμικό ΣΑΠ. Σε αυτή τη μελέτη, χρησιμοποιήθηκαν μυϊκές βιοψίες από τον πρόσθιο κνημιαίο μυ ασθενών με ΣΑΠ (3). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στους ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ

παρουσιάζεται σημαντική αναδιαμόρφωση (remodeling) στην γεωμετρία των τριχοειδών αγγείων στον πρόσθιο κνημιαίο, ίσως λόγω της αυξημένης ενεργοποίησης του συγκεκριμένου μυός που επέρχεται λόγω της συνεχόμενων επεισοδίων κίνησης που χαρακτηρίζουν τα συμπτώματα του ΣΑΠ (3). Στην παρούσα μελέτη δεν ερευνήσαμε τον πρόσθιο κνημιαίο μυ αλλά τους μύες του μηρού, αφού ο σκοπός της μελέτης μας ήταν να εξετάσουμε την γενική λειτουργική ικανότητα και τη σύσταση μιας μεγάλης ομάδας μυών όπως οι μύες του μηρού. Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι η ποσοστιαία σύσταση των μυών του μηρού δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ΑΚ ασθενών με ή χωρίς ΣΑΠ και παρόλο που η περιοχή της λιπώδους διήθηση παρουσιάστηκε σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς χωρίς ΣΑΠ. Αντίθετα βρέθηκε ότι το μέγεθος των μυών είναι σημαντικά μειωμένο στους ασθενείς με ΣΑΠ. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι παρόλο που το ΣΑΠ επιδεινώνει ακόμη περισσότερο τα επίπεδα μυϊκής ατροφίας στους ΑΚ ασθενείς, δεν επιφέρει περαιτέρω αλλοιώσεις στην σύσταση κύριων μυϊκών ομάδων όπως επίσης τυχόν αλλαγές δεν είναι τόσο σημαντικές ώστε να υπερκαλύψουν την επίδραση της ουραιμίας και της αιμοκάθαρσης στη σύσταση και τη λειτουργία των σκελετικών μυών των κάτω άκρων.

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΣΑΠ (139) αλλά και οι ΑΚ ασθενείς (140, 141) πάσχουν από συμπτώματα κατάθλιψης. Είναι λογικό λοιπόν να πιστεύουμε ότι οι ΑΚ ασθενείς που πάσχουν επίσης από ΣΑΠ να παρουσιάζουν ακόμη μεγαλύτερα επίπεδα κατάθλιψης από τους ΑΚ ασθενείς χωρίς ΣΑΠ, κυρίως λόγω της σχέσης του ΣΑΠ με χαμηλά επίπεδα ζωής και ποιότητας και ποσότητας του ύπνου, όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες (70). Πράγματι στην μελέτη μας η ομάδα του ΣΑΠ βρέθηκε να βιώνει σημαντικά αυξημένα επίπεδα των συμπτωμάτων κατάθλιψης όπως δείχνει το σκορ στην κλίμακα του Zung εν σχέση με την ομάδα που δεν είχε ΣΑΠ. Επίσης η ύπαρξη του ΣΑΠ βρέθηκε να σχετίζεται με το σκορ στην κλίμακα του Zung. Θα πρέπει όμως να αναφέρουμε ότι το συνολικό σκορ των ασθενών της μελέτης μας (χωρίς τον διαχωρισμό με βάση του ΣΑΠ) δεν υποδηλώνει την ύπαρξη κατάθλιψης στους συγκεκριμένους ασθενείς (σκορ αναφοράς <50). Είναι γνωστό ότι οι διαταραχές του ύπνου συνδέονται με αυξημένα επίπεδα κατάθλιψης στους ΑΚ ασθενείς (142). Τα αποτελέσματα της έρευνας μας

επιβεβαιώνουν τα πιο πάνω ευρήματα, υποδηλώνοντας μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της ποιότητας του ύπνου και των επιπέδων των συμπτωμάτων κατάθλιψης στους ΑΚ ασθενείς αφού το σκορ των ασθενών στο εβδομαδιαίο ημερολόγιο ύπνου βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με το σκορ των ασθενών στην κλίμακα κατάθλιψης του Zung. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι οι ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ παρουσιάζουν σημαντικά μειωμένα επίπεδα ποιότητας του ύπνου εν συγκρίσει με τους ΑΚ ασθενείς χωρίς ΣΑΠ, δεδομένο το οποίο μπορεί να εξηγήσει εν μέρει τα αυξημένα επίπεδα των συμπτωμάτων κατάθλιψης που βρήκαμε στην ομάδα του ΣΑΠ εν σχέση με την ομάδα χωρίς ΣΑΠ.

Παρόλα αυτά θα πρέπει να αναφέρουμε ότι πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα σε ΑΚ ασθενείς βρέθηκαν να σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα κατάθλιψης, ανεξαρτήτως της έλλειψης ύπνου (143).

Οι ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία αιμοκάθαρσης χαρακτηρίζονται από χαμηλή ποιότητα και ποσότητα του ύπνου (144-146) παράγοντας ο οποίος επιδεινώνει ακόμη περισσότερο τα μειωμένα επίπεδα λειτουργικής ικανότητας (88) και ποιότητας ζωής (36, 147, 148) των ασθενών. Παρομοίως, οι ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ (με φυσιολογική νεφρική λειτουργία) χαρακτηρίζονται επίσης από διαταραχές του ύπνου με άμεσο αποτέλεσμα την μειωμένη ποιότητα και ποσότητα του ύπνου (85). Επίσης, υπάρχουν στοιχεία τα οποία αναφέρουν ότι οι ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ παρουσιάζουν ακόμη χειρότερη ποιότητα του ύπνου (7) και αυξημένη ημερήσια υπνηλία (70) εν σχέση με τους ΑΚ ασθενείς οι οποίοι δεν πάσχουν από το ΣΑΠ. Τα αποτελέσματα μας επιβεβαιώνουν τα πιο πάνω δεδομένα προηγούμενων ερευνών, μιας και οι ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ποιότητας του ύπνου συγκριτικά με τους ΑΚ ασθενείς χωρίς ΣΑΠ. Επίσης παρατηρήσαμε μια συσχέτιση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του ΣΑΠ και της ποιότητας του ύπνου. Οι ασθενείς με ΣΑΠ βρέθηκαν να παρουσιάζουν αυξημένη ημερήσια υπνηλία εν σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΣΑΠ, παρόλα αυτά οι διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων δεν υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές παρά μόνο μια τάση της ομάδας του ΣΑΠ για αυξημένα επίπεδα ημερήσιας υπνηλίας. Επιπλέον, η ύπαρξη του ΣΑΠ βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με το σκορ των ασθενών στο ημερολόγιο ύπνου. Τα πιο πάνω αποτελέσματα φαίνονται λογικά από

τη στιγμή που είναι ευρέως γνωστό ότι το ΣΑΠ έχει άμεση και σημαντική επίπτωση σε παραμέτρους οι οποίοι σχετίζονται με τον ύπνο (87). Τέλος, η ομάδα του ΣΑΠ βρέθηκε να παρουσιάζει τριπλάσιες τιμές σε ότι αφορά τον δείκτη των ΠΚΑ κατά των ύπνο ανά ώρα, παράγοντας που είναι γνωστό ότι έχει σημαντική επίδραση στην ποιότητα του ύπνου, επιβεβαιώνοντας προηγούμενα δεδομένα σε ΑΚ ασθενείς (8).

Παρομοίως, οι ΑΚ ασθενείς (147) αλλά και οι ασθενείς με ΣΑΠ με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (86, 87) χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα ποιότητας ζωής εν σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα που συναντούμαι στον γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι οι ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ παρουσιάζουν ακόμη πιο μειωμένα επίπεδα ζωής, συγκριτικά με τους ΑΚ ασθενείς που δεν πάσχουν από ΣΑΠ (6, 9), κυρίως λόγω της αυξημένης αϋπνίας, της χαμηλής ποιότητας ζωής και της κούρασης που επιφέρει το ΣΑΠ στους ασθενείς αυτούς (6). Υποστηρίζοντας τα πιο πάνω δεδομένα, στην παρούσα μελέτη, οι ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ βρέθηκαν να παρουσιάζουν ακόμη πιο χαμηλά επίπεδα ζωής εν συγκρίσει με τους ΑΚ ασθενείς που δεν πάσχουν από ΣΑΠ. Με βάση το πιο πάνω εύρημα, προτείνουμε ότι σε μελλοντικές μελέτες σε ΑΚ ασθενείς, οι ερευνητές θα πρέπει να λαμβάνουν σοβαρά υπόψη τους τον παράγοντα ΣΑΠ όταν εξετάζουν παράγοντες ποιότητας ζωής και ψυχολογικών παραμέτρων των ασθενών αυτών, για να υπάρχουν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα.

Μια πιο λεπτομερή εξέταση των δεδομένων που προέκυψαν από τις διάφορες κλίμακες του ερωτηματολογίου εκτίμησης της ποιότητας ζωής SF-36, μας φανερώνει ότι οι διαφορές στα γενικά επίπεδα ποιότητας ζωής μεταξύ των 2 ομάδων εξηγούνται από τις σημαντικά μειωμένες τιμές στις διάφορες κλίμακες του ερωτηματολογίου οι οποίες σχετίζονται με ψυχολογικούς-πνευματικούς παράγοντες που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΣΑΠ εν σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΣΑΠ.

Στην παρούσα μελέτη, η κλίμακα σοβαρότητας των συμπτωμάτων του ΣΑΠ βρέθηκε να συσχετίζεται αρνητικά τόσο με το συνολικό σκορ του ερωτηματολογίου της ποιότητας ζωής αλλά και με το σκορ στην κλίμακα για την σωματική υγεία. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης από τους

Nomura et al σε μη-αιμοκαθαιρόμενο αγροτικό πληθυσμό στην Ιαπωνία, τα οποία υποστηρίζουν ότι το ΣΑΠ δεν επηρεάζει σωματικές-σχετιζόμενες παραμέτρους της ποιότητας ζωής των ασθενών παρά μόνο ψυχολογικούς-πνευματικούς σχετιζόμενους παράγοντες της ποιότητας ζωής και τον ύπνο των ασθενών (10).

Επιπλέον, επιδημιολογικά δεδομένα αναφέρουν ότι η έλλειψη άσκησης (λιγότερο από 3 ώρες τον μήνα) (138) και τα χαμηλά επίπεδα φυσικής κατάστασης (130) σχετίζονται με την ύπαρξη πρωτογενούς ΣΑΠ.

Λαμβάνοντας υπόψη μας τα πιο πάνω δεδομένα, συμπερασματικά πιστεύουμε ότι το ΣΑΠ και στην πρωτογενή αλλά και στην δευτερογενή του μορφή (π.χ ουραιμικό ΣΑΠ) δεν επιφέρει κάποιες αλλοιώσεις στην σωματικά-σχετιζόμενη ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά ίσως και να επιδρά προστατευτικά ενάντια στην σοβαρότητα των συμπτωμάτων του συνδρόμου στους ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ. Το γεγονός ότι στην παρούσα μελέτη οι σωματικές παράμετροι εξετάστηκαν τόσο με άμεσους (τεστ λειτουργικής ικανότητας και φυσικής κατάστασης) τόσο και με έμμεσους τρόπους (ερωτηματολόγια) είναι κάτι το οποίο ενισχύει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων μας. Παρόλα αυτά υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω έρευνα σχετικά με τον ρόλο της λειτουργικής ικανότητας και της σωματικής κατάστασης στην εμφάνιση και σοβαρότητα του ΣΑΠ αλλά και στον βαθμό επίδρασης του ΣΑΠ στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Κάποια στοιχεία αναφέρουν ότι η αερόβια προπόνηση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης μπορεί να καταπραΰνει τα συμπτώματα του ΣΑΠ ενώ παράλληλα μπορεί να αυξήσει σημαντικά την λειτουργική ικανότητα, την ποιότητα του ύπνου και την ποιότητα ζωής ασθενών με ουραιμικό ΣΑΠ (19), παρόλα αυτά περισσότερη έρευνα είναι απαραίτητη έτσι ώστε να έχουμε μια πιο ασφαλή άποψη για το εν λόγω θέμα.

Στην βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η αναιμία και η έλλειψη σιδήρου σχετίζεται σημαντικά με την ύπαρξη του ΣΑΠ στους ΑΚ ασθενείς (69). Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δεν φανερώνουν κάτι ανάλογο, επιβεβαιώνοντας τα δεδομένα προηγούμενων ερευνών σε ΑΚ ασθενείς στις οποίες αναφέρουν ότι τα επίπεδα σιδήρου, φερριτίνης και η αναιμία δεν συνδέονται πλέον με το ΣΑΠ στους ΑΚ

ασθενείς (8, 70, 71). Το πιο πάνω εύρημα είναι λογικό, αφού από την εποχή που οι ασθενείς πλέον λάμβαναν ερυθροποιητίνη στα πλαίσια της θεραπείας τους στις μονάδες τεχνητού νεφρού, το φαινόμενο της σοβαρής αναιμίας έχει μειωθεί σε σημαντικό ποσοστό. Τα επίπεδα αλβουμίνης βρέθηκαν να είναι αυξημένα στην ομάδα του ΣΑΠ, θα πρέπει να αναφέρουμε όμως ότι ο μέσος όρος στις τιμές της αλβουμίνης που παρουσιάζουν οι ασθενείς και των 2 ομάδων είναι μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια σχετικά με τα επίπεδα θρέψης των ασθενών ($> 3.5 \text{ g/dL}$). Τέλος, οι τιμές των δύο ομάδων όσον αφορά τον δείκτη της επάρκειας της αιμοκάθαρσης (Kt/V) δεν δείχνουν κάποια σημαντική διαφορά, επιβεβαιώνοντας προηγούμενα δεδομένα (6).

Το κύριο εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι το ΣΑΠ επιδρά αρνητικά στους ΑΚ που πάσχουν από το σύνδρομο. Συγκεκριμένα, οι πνευματικές παράμετροι της ποιότητας ζωής, οι ΠΚΑ κατά τον ύπνο και τα επίπεδα κατάθλιψης βρέθηκαν να είναι σημαντικά αλλοιωμένα στους ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ εν σύγκριση με τους ΑΚ ασθενείς χωρίς ΣΑΠ. Επιπλέον το μέγεθος πρωτεΐων σκελετικών μυών όπως του μηρού παρουσιάζεται να είναι σημαντικά μειωμένο στους ασθενείς με ΣΑΠ φανερώνοντας ακόμη μεγαλύτερα επίπεδα μυϊκής ατροφίας στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Από την άλλη, το ουραιμικό ΣΑΠ δεν φαίνεται να έχει κάποια επιπλέον (από την κύρια επίδραση της ουραιμίας και της αιμοκάθαρσης) σημαντική αρνητική επίδραση στην φυσική κατάσταση και λειτουργικότητα των ασθενών, την σωματική σύσταση και στους σωματικά σχετιζόμενους παραμέτρους της ποιότητας ζωής. Εισηγούμαστε όπως σε μελλοντικές μελέτες που θα εξετάζονται παράγοντες όπως η μυϊκή ατροφία και η ποιότητα ζωής στους ΑΚ ασθενείς, να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη ο παράγοντας ΣΑΠ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΑΕΡΟΒΙΑΣ
ΑΣΚΗΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ
ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΙΝΗΤΙΚΗ
ΑΝΗΣΥΧΙΑ ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΩΝ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΩΝ
ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ**

Εισαγωγή

Το Σύνδρομο των Ανήσυχων Ποδιών είναι μια πολύ κοινή διαταραχή στους αιμοκαθαιρόμενους (ΑΚ) ασθενείς (5). Εν συντομία το ΣΑΠ, είναι ένα αισθητικοκινητικό σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από μια ακαταμάχητη επιθυμία για κίνηση στα κάτω άκρα, η οποία συνήθως συνοδεύεται από δυσάρεστα συναισθήματα (1). Τα συμπτώματα του ΣΑΠ ξεκινούν ή επιδεινώνονται κατά περιόδους ανάπαυσης και ακινησίας ενώ μια προσωρινή ανακούφιση επέρχεται με κινητοποίηση των άκρων του ασθενή (1).

Επιπλέον, το 60-80% των ασθενών με ΣΑΠ παρουσιάζει αυξημένο αριθμό στερεότυπων επαναλαμβανόμενων κινήσεων γνωστές και ως Περιοδικές Κινήσεις των Άκρων (ΠΚΑ), που μπορεί να εμφανίζονται είτε κατά τη διάρκεια του ύπνου είτε όταν ο ασθενής είναι ξύπνιος (40).

Το τελευταίο διάστημα, το ΣΑΠ αλλά και τα σύνδρομα των ΠΚΑ έχουν απασχολούν αρκετά τους νεφρολόγους και το επιστημονικό προσωπικό των μονάδων τεχνητού νεφρού αφού οι ΑΚ ασθενείς που υποφέρουν από αυτές τις διαταραχές εμφανίζουν ακόμη πιο μειωμένα επίπεδα ζωής, χαμηλότερα επίπεδα ποιότητας του ύπνου, αυξημένη ημερήσια υπνηλία και αυξημένα επίπεδα κατάθλιψης συγκριτικά με τους ΑΚ ασθενείς που δεν πάσχουν από αυτές τις διαταραχές (6, 8). Επιπλέον, στους ΑΚ ασθενείς, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΠ (9) αλλά και η παρουσία αυξημένου αριθμού ΠΚΑ κατά τη διάρκεια του ύπνου (46) έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας.

Κατά τη διάρκεια της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης, ο ασθενής είναι συνήθως σε σχετικά θέση ακινησίας ενώ θα πρέπει να παραμείνει σχετικά αδρανής περιορίζοντας τις κινήσεις των άκρων του έτσι ώστε να περιορίσει όσο το δυνατόν περισσότερο τις περιπτώσεις επιπλοκών στην λειτουργία της φίστουλα ή του καθετήρα της αιμοκάθαρσης. Όπως είναι γνωστό τα συμπτώματα του ΣΑΠ επιδεινώνονται σε περιόδους ακινησίας όπως για παράδειγμα όταν κάθεται ή ξαπλώνει ο ασθενής (1). Έτσι είναι πιθανό κατά τη διάρκεια των συνεδριών της αιμοκάθαρσης να υπάρχει μια αύξηση στην κινητικότητα και ανησυχία του ΑΚ ασθενή που πάσχει και από ΣΑΠ.

Πράγματι, τα συμπτώματα του ΣΑΠ, έχουν αναφερθεί να παρουσιάζονται και κατά τη διάρκεια της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης (11). Πιθανή αύξηση της κινητικής ανησυχίας κατά τη διάρκεια των συνεδριών της αιμοκάθαρσης (η οποία συχνά επηρεάζει και τα άνω και τα κάτω άκρα) θα μπορούσε να προκαλέσει ενόχληση στην ανάπαυση και ηρεμία του ασθενή αλλά και γενικότερα προβλήματα στην ομαλή λειτουργία της αιμοκάθαρσης όπως για παράδειγμα προβλήματα στην λειτουργικότητα της αρτηριοφλεβικής φίστουλα ή και να απασχολεί ακόμα περισσότερο το νοσηλευτικό προσωπικό για την επίλυση των προβλημάτων αυτών.

Παρόλο που τα προβλήματα αυτά παρατηρούνται σε καθημερινή βάση και που επηρεάζουν όπως αναφέραμε την συνεδρία της αιμοκάθαρσης και την ηρεμία του ασθενή, δεν έχει μέχρι τώρα μετρηθεί αυτή η κινητική ανησυχία που παρατηρείτε όπως επίσης δεν υπάρχουν και επιλογές για την μείωση της στη βιβλιογραφία.

Η παρούσα μελέτη είχε στόχο να εξετάσει εάν η εφαρμογή μιας μεμονωμένης συνεδρίας αερόβιας άσκησης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης θα έχει κάποια επίδραση στον δείκτη Περιοδικών Κινήσεων των Άκρων ανά ώρα αιμοκάθαρσης (ΠΚΑ/ώρα) σε ΑΚ ασθενείς με ή χωρίς ΣΑΠ.

Μεθοδολογία

Συμμετέχοντες

Τριάντα κλινικά σταθεροί ΑΚ ασθενείς προσφέρθηκαν εθελοντικά να συμμετάσχουν στην έρευνα. Ασθενείς στους οποίους είχαν διαγνωστεί νευροπάθειες (n= 6) (υπεύθυνος νευρολόγος Δρ. Χατζηγεωργίου Γ.) ή είχαν λόγους να βρίσκονται σε καταβολισμό μέχρι και 3 μήνες πριν την έναρξη της μελέτης (n= 2) αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Επίσης ως κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη αποτέλεσε και το γεγονός το αν κάποιος από τους συμμετέχοντες λάμβανε θεραπεία για το ΣΑΠ με ντοπαμινεργικούς αγωνιστές ή με κάποιο άλλο φάρμακο πριν από την έναρξη ή κατά τη διάρκεια της μελέτης (n= 1) όπως επίσης να μην ήταν σε θέση να πραγματοποιήσει το πρωτόκολλο της άσκησης (n= 3). Τελικά έλαβαν μέρος στην μελέτη 18 ασθενείς (Γράφημα 4.1)

Το ΣΑΠ διαγνώστηκε με βάση τα κριτήρια της διεθνούς ομάδας μελέτης του ΣΑΠ (IRLSSG) (1), ενώ σαν υποστηρικτικό στοιχείο λήφθηκε υπόψη και η παρουσία ΠΚΑ κατά τη διάρκεια του ύπνου (1) που προέκυψε μετά από την αξιολόγηση των ασθενών σε ολονύχτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Σύμφωνα με τη διάγνωση του ΣΑΠ, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδα ΣΑΠ (N=8) και ομάδα χωρίς ΣΑΠ (N=10).

Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας σε θέματα ανθρώπινης έρευνας του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας σύμφωνα με τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι του 1975. Τέλος, όλοι οι ασθενείς συναίνεσαν γραπτώς για τη συμμετοχή τους στη μελέτη, πριν την έναρξη των μετρήσεων.

Διαδικασία της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης

Όλοι οι ασθενείς πραγματοποιούσαν την αιμοκάθαρση (Fresenius 4008B, Oberursel, Germany) για τουλάχιστον 4 ώρες, 3 φορές την εβδομάδα με τη χρήση φίλτρων κοίλων ινών και διττανθρακικού διαλύματος. Επίσης στους ασθενείς χορηγείτο ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ως αντιπηκτικό στα πλαίσια της θεραπείας (Enoxaparin, Clexane®, Sanofi-Aventis, Strasbourg, France). Η δόση της ηπαρίνης ήταν 40-60 mg και χορηγείτο ενδοφλεβίως πριν την έναρξη της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης όπως επίσης και ερυθροποιητίνη στο τέλος της συνεδρίας, έτσι ώστε να διατηρήσουν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης τους μεταξύ 11-12 (g/dL). Σε όλες τις συνεδρίες η θερμοκρασία του διαλύματος στο μηχάνημα της αιμοκάθαρσης διατηρήθηκε στους 37 °C.

Πρωτόκολλο της άσκησης

Οι ασθενείς εξετάστηκαν σε τρία διαφορετικά σενάρια, με τυχαία σειρά, σε μια πρωινή συνεδρία της αιμοκάθαρσης. Συγκεκριμένα το πρώτο σενάριο περιλάμβανε αερόβια άσκηση ήπιας έντασης διάρκειας 45 λεπτών, το δεύτερο σενάριο έντονης έντασης άσκηση διάρκειας 45 λεπτών, ενώ στο τρίτο σενάριο δεν περιλαμβανόταν άσκηση (ηρεμία). Στα σενάρια στα οποία υπήρχε άσκηση, οι ασθενείς

ποδηλατούσαν σε ύπτια θέση με ταχύτητα 45-50 στροφές ανά λεπτό σε ειδικό εργοποδήλατο που είχε τοποθετηθεί πάνω στο κρεβάτι της αιμοκάθαρσης (Model 881 Monark Rehab Trainer, Monark Exercise AB, Varberg, Sweden) (Εικόνα 4.1). Στο σενάριο της ήπιας άσκησης δεν υπήρχε καθόλου επιβάρυνση ενώ στο σενάριο της έντονης άσκησης οι ασθενείς ποδηλατούσαν σε μια επιβάρυνση περίπου στο 60% της μέγιστης ικανότητας τους για άσκηση. Το πρωτόκολλο της άσκησης άρχιζε δέκα λεπτά μετά την έναρξη της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης. Η μέγιστη ικανότητα των ασθενών για άσκηση εκτιμήθηκε σε κάποιο στάδιο, σε μικρό χρονικό διάστημα πριν την έναρξη της παρούσας μελέτης, μέσω ενός ειδικά προσαρμοσμένου πρωτοκόλλου σε εργοποδήλατο από τον Åstrand (149). Όλοι οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν άριστα στο πρωτόκολλο άσκησης και κανένας δεν ανέφερε κάποια προβλήματα ή παρενέργειες. Να αναφέρουμε ότι σε όλη τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης οι ασθενείς ήταν ξύπνιοι και μπορούσαν να κινούνται ελεύθερα μέσα στα πλαίσια μιας τυπικής συνεδρίας αιμοκάθαρσης.

Εικόνα 4.1: Άσκηση σε εργοποδήλατο κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης



Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Οι ΠΚΑ κατά τη διάρκεια του ύπνου μετρήθηκαν μέσω πολυγραφημάτων (Somnoscreen, Somnomedics GmbH, Randersacker, Germany), τα οποία συλλέχτηκαν ολονύχτια στο εργαστήριο μελέτης του ύπνου του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας, μια βδομάδα πριν από την έναρξη των μετρήσεων. Η όλη διαδικασία ήταν υπό την επίβλεψη ενός ειδικού στον ύπνο τεχνικού.

Για τον προσδιορισμό των ΠΚΑ κατά τη διάρκεια του ύπνου, χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης των ΠΚΑ, ο οποίος υπολογίστηκε από τον αριθμό των κινήσεων των ποδιών (Leg Movement) κατά τη διάρκεια της νύχτας και εφόσον ήταν σύμφωνα με τα κριτήρια των ΠΚΑ (για περισσότερες πληροφορίες στο ανάλογο κομμάτι στο Κεφάλαιο 1), διαιρεμένα διά την ώρα του ύπνου (ΠΚΑ ανά ώρα) (44). Για την διάγνωση του συνδρόμου των ΠΚΑ χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης ΠΚΑ ανά ώρα > 15, σύμφωνα με τις οδηγίες του Αμερικάνικου Οργανισμού των Συνδρόμων του Ύπνου (American Sleep Disorder Association- ASDA) (150).

Αξιολόγηση της κινητικής ανησυχίας (ΠΚΑ/ώρα)

Οι ΠΚΑ/ώρα κατά τη διάρκεια των συνεδριών της αιμοκάθαρσης μετρήθηκαν με την ίδια διαδικασία (στηριζόμενη στο ηλεκτρομυογράφημα που αποτελεί μέρος της πολυκαταγραφικής συσκευής) που χρησιμοποιήθηκε και στην πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου που αναφέρεται πιο πάνω. Εν συντομία, πριν από την έναρξη της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης, δύο ηλεκτρόδια τοποθετούνταν 3 εκατοστά το ένα από το άλλο, στη γαστέρα του πρόσθιου κνημιαίου μυός και κατά μήκος του επιμήκη άξονα του μυός, και στα δύο πόδια, σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες του Αμερικάνικου Οργανισμού της Ιατρικής του Ύπνου (AASM- American Academy of Sleep Medicine) (43). Κατά τα πρώτα 60 λεπτά της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης, οι ασθενείς συμμετείχαν σε ένα από τα τρία σενάρια στα οποία αναφερθήκαμε πιο πάνω. Η μέτρηση των ΠΚΑ άρχιζε αμέσως μετά το τέλος του πειραματικού

πρωτοκόλλου (με ή χωρίς άσκηση) και διαρκούσε μέχρι και το τέλος της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης (διάρκεια μέτρησης περίπου τρεις ώρες).

Και στα τρία σενάρια οι ασθενείς ήταν ελεύθεροι να κινούνται όπως συνήθως, έτσι ώστε να αξιολογήσουμε τα επίπεδα της κινητικής ανησυχίας μετά από κάθε παρέμβαση. Οι ΠΚΑ ορίστηκαν ως κινήσεις διάρκειας μεταξύ 0.5-10 δευτερολέπτων, με τα διαλείμματα μεταξύ των κινήσεων να είναι μεταξύ 4 και 90 δευτερόλεπτα, οι οποίες πραγματοποιούνται σε κύκλους με τουλάχιστον τέσσερις κινήσεις, χρησιμοποιώντας τα ίδια κριτήρια με τα οποία αξιολογούνται οι ΠΚΑ κατά τη διάρκεια του ύπνου στην ολονύχτια πολυκαταγραφική μελέτη (43, 44).

Βιοχημικοί Δείκτες

Τα επίπεδα της τρανσφερίνης, φεριτίνης, σιδήρου, αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης αναλύθηκαν στα κλινικά εργαστήρια του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας ακολουθώντας τις συνηθισμένες και ισχύουσες μεθόδους.

Στατιστική Ανάλυση

Για την ανάλυση του δείκτη ΠΚΑ/ώρα χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης δύο παραγόντων ANOVA (σενάριο Χ διάγνωση του ΣΑΠ) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Για τη σύγκριση των δύο ομάδων (ασθενείς με ΣΑΠ και ασθενείς χωρίς ΣΑΠ) χρησιμοποιήθηκαν Unpaired *t*-tests όταν υπήρχε κανονική κατανομή των μεταβλητών, για τις κατηγορηματικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση chi-square, ενώ όταν δεν υπήρχε κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε το Mann-Whitney *U* test. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο στατιστικό λογισμικό SPSS (SPSS for Windows, version 13.0, Chicago, Illinois). Όλες οι τιμές στο κείμενο παρουσιάζονται ως μέσες τιμές \pm τυπικό σφάλμα και το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $P \leq 0.05$.

Αποτελέσματα

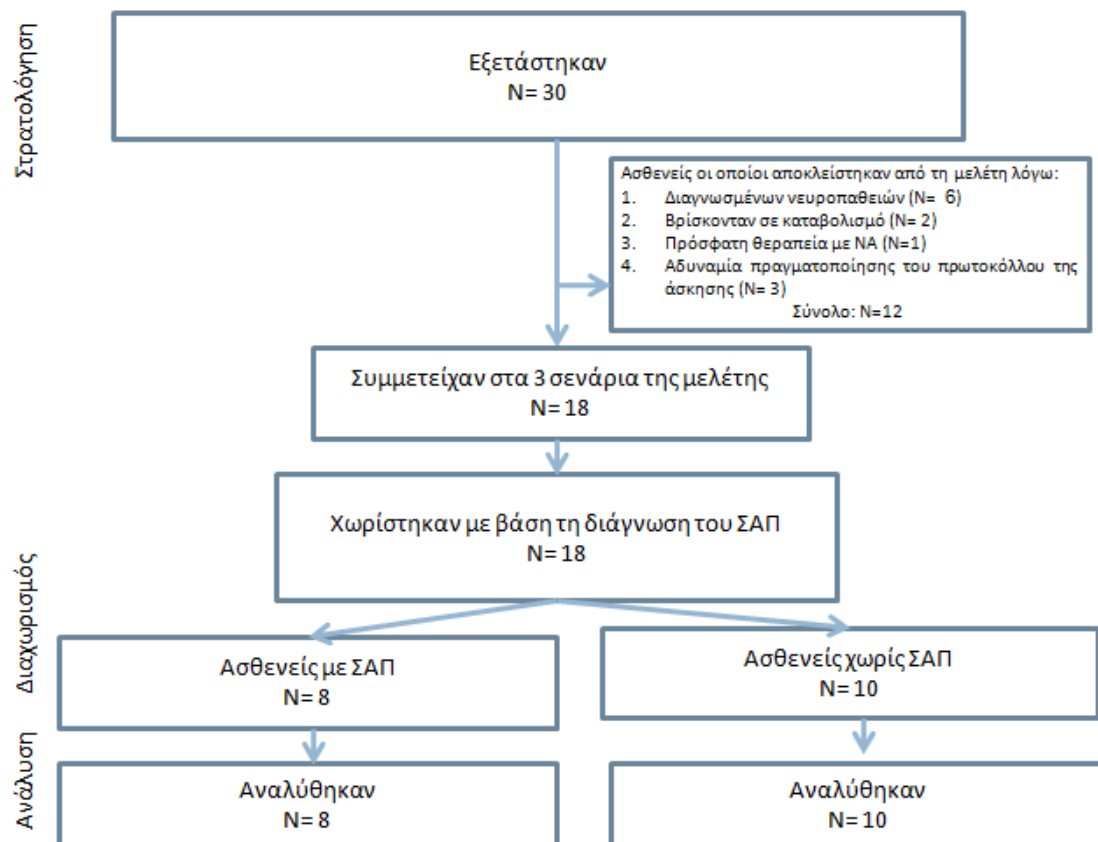
Τα χαρακτηριστικά των ασθενών όπως επίσης και τα δεδομένα των βιοχημικών δεικτών παρουσιάζονται με λεπτομέρεια στον Πίνακα 4.1. Δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές διαφορές σε καμία από τις εξεταζόμενες παραμέτρους στους ασθενείς των δύο ομάδων ($P > 0.05$).

Ο επιπολασμός του ΣΑΠ στην παρούσα μελέτη βρέθηκε στο 44.5 % ενώ οι ΠΚΑ κατά τη διάρκεια του ύπνου παρουσιάστηκαν στο 61.1 % των ασθενών.

Οι ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ παρουσίασαν αυξημένο δείκτη των ΠΚΑ/ώρα εν σχέση με τους ΑΚ ασθενείς χωρίς ΣΑΠ (54.7 έναντι 40.1) όπως επίσης και αυξημένο δείκτη απλών κινήσεων των άκρων ανά ώρα (Leg Movement Index per hour) (91.7 έναντι 68.8) , παρόλα αυτά οι διαφορές αυτές δεν έφτασαν σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα (επίδραση της διάγνωσης του ΣΑΠ, $P = 0.990$ και $P = 0.654$ αντίστοιχα).

Η επίδραση της άσκησης στον δείκτη ΠΚΑ/ώρα ήταν εξαρτώμενη από την ύπαρξη του ΣΑΠ καθώς τα αποτελέσματα έδειξαν μια αλληλεπίδραση μεταξύ του δείκτη των ΠΚΑ/ώρα και της διάγνωσης του ΣΑΠ (ΠΚΑ/ώρα * διάγνωση του ΣΑΠ, $P = 0.039$). Συγκεκριμένα, η ήπια και η έντονη άσκηση βρέθηκε να μειώνουν τις ΠΚΑ/ώρα κατά 34% και 29% αντίστοιχα, εν συγκρίσει με το σενάριο όπου δεν υπήρχε άσκηση. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στον δείκτη των ΠΚΑ/ώρα στους ασθενείς χωρίς ΣΑΠ και στα τρία σενάρια που εξετάστηκαν (Γράφημα 4.2).

Γράφημα 4.1: Διαχωρισμός των ασθενών της μελέτης σε δύο ομάδες: ομάδα ΣΑΠ και ομάδα χωρίς ΣΑΠ



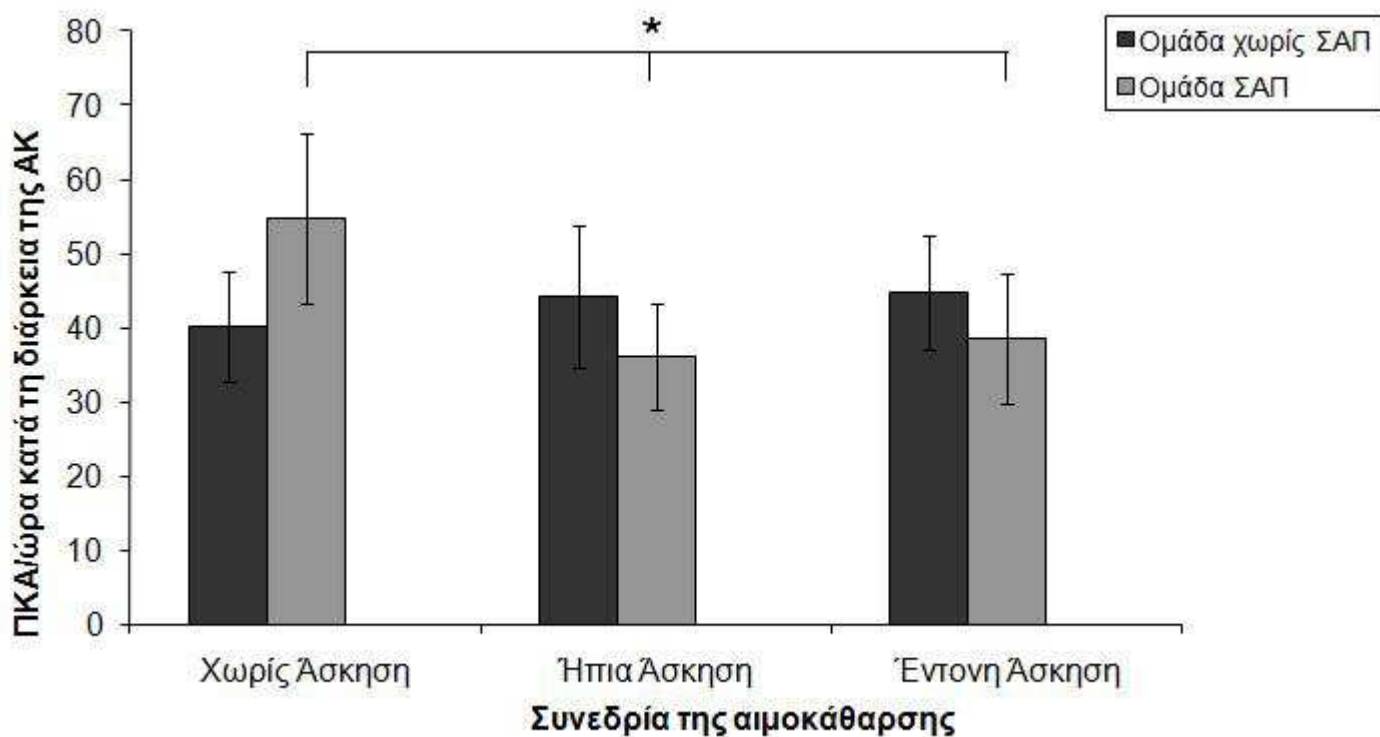
Πίνακας 4.1: Χαρακτηριστικά των ασθενών κατανεμημένα με βάση την ύπαρξη ή όχι του ΣΑΠ

Μεταβλητή	Σύνολο των ασθενών	Ομάδα χωρίς ΣΑΠ	Ομάδα ΣΑΠ	Τιμή P
N	18	10 (55.5%)	8 (44.5%)	N/A
Γυναίκες/Άντρες	5/13	2/8	3/5	0.410 ^a
Ηλικία (έτη)	52.3±4.1	52.0 ±7.0	52.8±3.7	0.920
Kt/V	1.2±0.0	1.2±0.0	1.2±0.0	0.712
Έτη στην αιμοκάθαρση	3.1±0.3	3.7±0.5	2.3±0.4	0.067
Βάρος (kg)	73.4± 2.7	74.5±5.1	72.5±3.2	0.855
Ύψος (cm)	163.5±3.1	165.0±5.9	162.3±3.6	0.700
ΔΜΣ (kg/m²)	27.5±0.8	27.3±1.6	27.5±0.8	0.976
Τρανσφερίνη (mg/dL)	208.9±7.1	200.8±9.2	216.0±10.6	0.417
Φεριτίνη (ng/ml)	200.4±27.1	234.7±46.7	166.1±25.2	0.217
Σίδηρος (μg/dl)	62.4±5.7	67.1±9.3	57.7±6.7	0.494
Αιματοκρίτης	36.9±0.7	37.5±0.8	36.2±1.1	0.349
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	12.1±0.2	12.2±0.2	12.0±0.3	0.595

Όλα τα δεδομένα είναι σε μέσες τιμές ± τυπικό σφάλμα. Συντομογραφίες: ΣΑΠ, Σύνδρομο των Ανήσυχων Ποδιών; ΔΜΣ, δείκτης μάζας σώματος; Kt/V, επάρκεια της αιμοκάθαρσης;

^a Για τις κατηγορηματικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση chi-square test

Γράφημα 4.2: Η επίδραση των τριών εξεταζόμενων σεναρίων στον δείκτη των περιοδικών κινήσεων των άκρων ανά ώρα της αιμοκάθαρσης σε ασθενείς με ή χωρίς το σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών



* Σημαντικές διαφορές στον δείκτη των περιοδικών κινήσεων των άκρων ανά ώρα (PKA/ώρα) κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης (ΑΚ) μεταξύ των τριών σεναρίων. Όλα τα δεδομένα είναι μέσες τιμές \pm τυπικό σφάλμα και το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $P < 0.05$.

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που δείχνει έμπρακτα ότι ακόμα και μια συνεδρία αερόβιας άσκησης (ανεξαρτήτως έντασης) κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης μπορεί να μειώσει την κινητική ανησυχία των ΑΚ ασθενών με ΣΑΠ τις ώρες της αιμοκάθαρσης.

Στην παρούσα μελέτη, η αερόβια άσκηση βρέθηκε να είναι αποτελεσματική σε ότι αφορά την μείωση της κινητικής ανησυχίας στους ΑΚ ασθενείς, και ειδικά σε αυτούς που έχουν αυξημένο αριθμό ΠΚΑ κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Μέχρι σήμερα τα μόνα στοιχεία που υπήρχαν στη βιβλιογραφία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της οξείας άσκησης σαν μια παρέμβαση για τη μείωση των ΠΚΑ, προέρχονταν από μελέτες σε άτομα με βλάβες στην σπονδυλική στήλη (151-153) όπως επίσης και σε άτομα με πρωτογενές σύνδρομο των ΠΚΑ (12). Στην παρούσα μελέτη, η οξεία αερόβια άσκηση κατά τη διάρκεια της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης μείωσε την κινητική ανησυχία κατά 34% στην ήπια της μορφή και κατά 29% στην έντονη της μορφή, μονάχα όμως στους ασθενείς οι οποίοι είχαν ΣΑΠ, ενώ αντίθετα δεν είχε σημαντική επίδραση στους ασθενείς χωρίς ΣΑΠ.

Τα δεδομένα μας είναι τα πρώτα στοιχεία τα οποία ενισχύουν την υπόθεση ότι η άσκηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μια ασφαλή μη-παρεμβατική προσέγγιση στην μείωση της κινητικής ανησυχίας που παρουσιάζουν οι ΑΚ ασθενείς κατά τη διάρκεια των συνεδριών της αιμοκάθαρσης. Πιθανή μείωση της δυσφορίας και της ανησυχίας των ποδιών των ασθενών, ίσως θα μπορούσε να έχει σημαντικά αποτελέσματα στην ποιότητα και ομαλότητα της διαδικασίας της αιμοκάθαρσης, μειώνοντας επίσης το μέγεθος της εργασίας των γιατρών και του νοσηλευτικού προσωπικού.

Κάποιες αναφορές από ασθενείς με ΣΑΠ προτείνουν ότι η οξεία έντονη άσκηση μπορεί να επιφέρει επιδείνωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου. Σε αντίθεση με αυτές τις αναφορές, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι ακόμα και σχετικά έντονη άσκηση (60% της μέγιστης ικανότητας για άσκηση) είναι ικανή να μειώσει σημαντικά τα συμπτώματα σε ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ, συμφωνώντας με τα ευρήματα της έρευνας των Esteves et al. σε ασθενείς με ΠΚΑ

με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (12). Επίσης το γεγονός ότι ακόμη και η ήπια άσκηση μπορεί να επιφέρει σημαντική μείωση στις ΠΚΑ, αποκλείει την υπόθεση ότι η μείωση των ΠΚΑ μετά από άσκηση μπορεί να είναι αποτέλεσμα μηχανισμών που σχετίζονται με την κόπωση.

Άξιον αναφοράς αποτελεί το γεγονός ότι μακροχρόνια άσκηση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης όχι μόνον πιθανότητα θα μειώσει το αίσθημα ανησυχίας στους ΑΚ ασθενείς, αλλά και θα επιφέρει τις γνωστές ευεργετικές προσαρμογές που είναι γνωστό ότι έχει σαν αποτέλεσμα οι χρόνια άσκηση σε αυτούς τους ασθενείς όπως βελτίωση του καρδιαγγειακού συστήματος, της λειτουργικότητας των σκελετικών μυών, την ικανότητα για άσκηση και την ευεξία των ασθενών (19). Πράγματι, συμμετοχή τόσο των ασθενών με πρωτογενές ΣΑΠ (18) τόσο και ασθενών με ουραιμικό ΣΑΠ (19) σε πρόγραμμα αερόβιας προπόνησης κάποιων μηνών έχει εφαρμοστεί με πολύ επιτυχή αποτελέσματα.

Η επίδραση της οξείας άσκησης στη μείωση της κινητικής ανησυχίας των ασθενών που έδειξαν τα αποτελέσματα της έρευνας μας, ίσως να οφείλεται στην επίδραση που έχει αυτή η μορφή της άσκησης στο σύστημα των β-ενδορφίνων (109). Οι β-ενδορφίνες είναι ένα οπιοειδές το οποίο φέρει να προάγει το αίσθημα της ευεξίας και να μειώνει το αίσθημα του πόνου. Είναι γνωστό ότι το οπιοειδικό σύστημα του εγκεφάλου είναι αναμειγμένο στην παθοφυσιολογία του ΣΑΠ και των ΠΚΑ (29, 31), ενώ η θεραπεία με οπιοειδικά μείωσε με επιτυχία τα συμπτώματα του ΣΑΠ και των ΠΚΑ (και στον ζύπνιο και στον ύπνο) σε ασθενείς με πρωτογενές μορφή των συνδρόμων αυτών (66). Σε μια πολύ ενδιαφέρον πρόσφατη έρευνα, βρέθηκε ότι τα επίπεδα των β-ενδορφίνων παρουσιάζονται μειωμένα στον θάλαμο του εγκεφάλου των ασθενών με πρωτογενές ΣΑΠ (30), ένα εύρημα το οποίο ενισχύει την υπόθεση για ανάμειξη του ενδογενούς οπιοειδικού συστήματος στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου.

Τα πιο πάνω στοιχεία μας κάνουν να πιστεύουμε πως η μείωση που βρήκαμε στις ΠΚΑ, μετά από την οξεία αερόβια άσκηση, ίσως να οφείλεται σε μια αύξηση των επιπέδων των β-ενδορφίνων η οποία προκλήθηκε από την άσκηση. Πράγματι, σε μια πολύ πρόσφατη μελέτη από τους Esteves et al, σε ασθενείς με ιδιοπαθές ΣΑΠ,

τα αποτελέσματα έδειξαν μια αντίστροφη σχέση ανάμεσα στην αυξημένη απελευθέρωση β-ενδορφίνης μετά από οξεία άσκηση και στον δείκτη των ΠΚΑ/ώρα εκτιμώμενο μέσω πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου, ανεξαρτήτως από την ένταση της άσκησης (12). Δυστυχώς, στην δική μας μελέτη δεν μετρήσαμε τα επίπεδα β-ενδορφίνων έτσι οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η οξεία άσκηση έχει επίδραση στις ΠΚΑ στους ΑΚ ασθενείς, παραμένουν άγνωστοι.

Η θεραπεία με ντοπαμινεργικούς αγωνιστές θεωρείται σαν η θεραπεία επιλογής για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ τόσο στην πρωτογενή του μορφή(33) αλλά και στο ουραιμικό ΣΑΠ (21). Θα πρέπει όμως να αναφερθεί ότι μακροχρόνια θεραπεία με ντοπαμινεργικούς αγωνιστές πολλές φορές έχει συνδεθεί με το φαινόμενο της επιδείνωσης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, γνωστού και ως «augmentation» και πολλές φορές έχει ως συνέπεια και τη διακοπή της θεραπείας (24).

Για τον όσο το δυνατό μεγαλύτερο περιορισμό του φαινομένου αυτού, μη-φαρμακολογικές προσεγγίσεις όπως η άσκηση θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ενάντια στα συμπτώματα του ΣΑΠ και των ΠΚΑ, από μόνη της ή και μαζί με φαρμακευτικούς παράγοντες σε μικρότερη όμως δόση. Εκτός από την μείωση της κινητικής ανησυχίας, η άσκηση μακροχρόνια μπορεί να επιφέρει σημαντικές βελτιώσεις τόσο στη σωματική αλλά και στην ψυχική υγεία του ασθενή που πάσχει από τις πιο πάνω διαταραχές (19).

Στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης, ο επιπολασμός του ΣΑΠ ήταν στο 44.5 % , συμφωνώντας με δεδομένα προηγούμενων ερευνών που πραγματοποιήθηκαν σε Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς ΑΚ ασθενών (72). Στις τελευταίες εκθέσεις των ειδικών επιστημόνων της μελέτης του ΣΑΠ, αναφέρεται η παρουσία των ΠΚΑ τόσο κατά τη διάρκεια του ύπνου αλλά και στον ξύπνιο του ασθενή, ως υποστηρικτικό στοιχείο που θα πρέπει να παρέχεται μαζί με το ερωτηματολόγιο με τα 4 βασικά κριτήρια όσον αφορά την διαδικασία διάγνωσης του συνδρόμου (128). Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ΠΚΑ κατά τη διάρκεια του ύπνου στην παρούσα μελέτη ήταν στο 61.1 %, επιβεβαιώνοντας προηγούμενα δεδομένα σε αιμοκαθαιρόμενους

ασθενείς (5), ενώ ένα 63% των ασθενών με ΣΑΠ βρέθηκε να έχουν ΠΚΑ κατά τη διάρκεια του ύπνου (5).

Δυστυχώς στην παρούσα μελέτη δεν αξιολογήθηκαν τα κλινικά συμπτώματα (αισθητικά) μετά τα τρία σενάρια, μέσω της κλίμακας αξιολόγησης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι ο κύριος σκοπός μας ήταν να εξετάσουμε τις κινήσεις των ποδιών μέσω του δείκτη των ΠΚΑ/ώρα (και που θεωρείτε ο πιο έγκυρος δείκτης για μια τέτοια αξιολόγηση). Έτσι ναι μεν η αξιολόγηση των κλινικών συμπτωμάτων θα μας ήταν χρήσιμη για να δούμε και τα αισθητικά συμπτώματα από την πλευρά αντίληψης τους από τον ασθενή μετά τα τρία σενάρια, αλλά από την άλλη μια τέτοια μέτρηση δεν θα ήταν και τόσο αξιόπιστη αφού ως γνωστόν οι ΠΚΑ τόσο στον ύπνο αλλά και στον ξύπνιο δεν χαρακτηρίζουν όλους τους ασθενείς με ΣΑΠ (1).

Συμπερασματικά, έχουμε δείξει ότι η οξεία αερόβια άσκηση κατά τη διάρκεια της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης, ανεξαρτήτως της έντασης της, είναι ικανή να μειώσει την κινητική ανησυχία που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Έτσι η άσκηση μπορεί να θεωρηθεί ως μια μη-φαρμακευτική, αποτελεσματική και ασφαλές προσέγγιση για την καταπράυνση των κινητικών τουλάχιστον συμπτωμάτων του ΣΑΠ κατά τη διάρκεια των συνεδριών της αιμοκάθαρσης. Περαιτέρω έρευνα όμως είναι αναγκαία έτσι ώστε να έχουμε μια ακόμα πιο ξεκάθαρη εικόνα όσον αφορά τον ρόλο της άσκησης στο ουραιμικό ΣΑΠ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΕΡΟΒΙΑΣ ΠΡΟΠΟΝΗΣΗΣ
ΚΑΙ ΤΩΝ ΝΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΩΝ ΑΓΩΝΙΣΤΩΝ
ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΣΤΙΑ ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΩΝ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΩΝ
ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ**

Εισαγωγή

Το Σύνδρομο των Ανήσυχων Ποδιών (ΣΑΠ) είναι μια αισθητικοκινητική διαταραχή η οποία επηρεάζει περίπου το 1/3 των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία αιμοκάθαρσης (5). Υπάρχουν πολλά στοιχεία διαθέσιμα στην βιβλιογραφία σχετικά με την αποτελεσματικότητα των ντοπαμινεργικών αγωνιστών (NA) στην μείωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου σε άτομα με πρωτογενές ΣΑΠ (25, 33, 62). Ελάχιστα είναι όμως τα διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με την χρόνια επίδραση των NA σε ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ (21, 98, 99).

Στην μοναδική μελέτη στη οποία εξετάστηκε η χρόνια επίδραση του NA ροπινιρόλη (Ropinirole) τα αποτελέσματα έδειξαν μια μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ κατά 73.5% ενώ παράλληλα υπήρχε σημαντική βελτίωση και στην ποιότητα του ύπνου (21). Η μελέτη αυτή δυστυχώς περιλάμβανε μικρή σχετικά διάρκεια παρέμβασης με NA (14 βδομάδες), με μικρό δείγμα ασθενών (11 ασθενείς), ενώ δεν εξετάστηκαν παράγοντες που σχετίζονται με το ΣΑΠ όπως τα επίπεδα ποιότητας ζωής.

Υπάρχουν στοιχεία στην βιβλιογραφία σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που αναφέρουν ότι η χορήγηση NA μπορεί να βελτιώσει τη φυσική κατάσταση (23) και να μειώσει την κόπωση (22, 23). Δεν είναι ακόμη γνωστό εάν οι ΑΚ ασθενείς μπορεί να επωφεληθούν από τη χορήγηση NA και σε παραμέτρους που έχουν σχέση με τη φυσική κατάσταση και τη λειτουργική ικανότητα αλλά και στην σωματική και μυϊκή σύσταση για τα οποία εξ' όσον γνωρίζουμε δεν υπάρχουν καθόλου διαθέσιμα στοιχεία στη βιβλιογραφία.

Στο προηγούμενο κεφάλαιο είχαμε δείξει ότι οι ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ παρουσιάζουν ακόμη πιο μεγάλα επίπεδα μυϊκής ατροφίας των μυών του μηρού, εν συγκρίσει με τους ασθενείς χωρίς ουραιμικό ΣΑΠ. Υποθέτουμε ότι αυτό ίσως να οφείλετε στο γεγονός ότι το ΣΑΠ έχει αρνητική επίδραση στον ύπνο των ασθενών (7). Η έλλειψη ύπνου είναι γνωστό ότι σχετίζεται με σημαντικές μειώσεις την κυκλοφορία αναβολικών ορμονών όπως η αυξητική ορμόνη και ο Ινσουλινοειδής Αυξητικός Παράγοντας 1 (IGF-I) (111). Τόσο οι NA (25) και η αερόβια προπόνηση (154) επιφέρουν σημαντικές βελτιώσεις στην ποιότητα και την ποσότητα του ύπνου, όμως δεν είναι ακόμη γνωστό εάν αυτές οι ευεργετικές προσαρμογές μπορούν να

επιφέρουν και μυϊκό αναβολισμό στους ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ. Επιπλέον, οι ΝΑ αναφέρεται να προκαλούν μια αύξηση στα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης επιφέροντας έτσι και αύξηση του αναβολισμού (155). Παράλληλα, η άσκηση θεωρείται σαν μια πολλά υποσχόμενη παρέμβαση για την μείωση του φαινομένου της μυϊκής ατροφίας και του καταβολισμού στους ΑΚ ασθενείς, αφού δεδομένα αναφέρουν ότι μπορεί να διεγείρει την πρωτεϊνοσύνθεση και να αυξήσει έτσι τον αναβολισμό του σκελετικού μυός (156).

Δυστυχώς, αν και η θεραπεία με ΝΑ είναι αποτελεσματική στη μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, πολλές φορές συνοδεύεται με το φαινόμενο επιδείνωσης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, γνωστό και ως augmentation (157). Η άσκηση έχει εφαρμοστεί αποτελεσματικά σε ΑΚ ασθενείς, βελτιώνοντας πολλές παραμέτρους της υγείας των ασθενών όπως επίσης και για τη μείωση των αποτελεσμάτων του καταβολισμού που επέρχεται με τη θεραπεία της αιμοκάθαρσης (17, 158).

Από την άλλη, μονάχα μια μελέτη έχει εξετάσει την επίδραση της αερόβιας προπόνησης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης στα συμπτώματα του ΣΑΠ σε ΑΚ ασθενείς (19). Τα αποτελέσματα της πιλοτικής αυτής μελέτης έδειξαν ότι αερόβια προπόνηση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης για 16 βδομάδες, είναι ικανή να μειώσει τα συμπτώματα του ΣΑΠ κατά 42% , ενώ παράλληλα βελτίωσε την λειτουργική ικανότητα των ασθενών, την ποιότητα ζωής και την ποιότητα του ύπνου. Είναι λοιπόν σαφές ότι μια μεγαλύτερης διάρκειας μελέτη, τυφλού σχεδιασμού, η οποία θα εξέταζε και τα αποτελέσματα της χρόνιας άσκησης στα συμπτώματα του ΣΑΠ αλλά και σε ανθρωπομετρικές μεταβλητές, θα αποτελεί κάτι το καινοτόμο στο χώρο του ουραιμικού ΣΑΠ, δίνοντας πολύτιμα και ενδιαφέροντα δεδομένα στην επιστημονική κοινότητα. Στο κεφάλαιο 3 είδαμε ότι οι ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ παρουσιάζουν ακόμη μεγαλύτερα επίπεδα μυϊκής ατροφίας, εν συγκρίσει με τους ΑΚ ασθενείς χωρίς ΣΑΠ. Έτσι, θα ήταν πολύ ενδιαφέρον να εξετάσουμε εάν ένα πρόγραμμα αερόβιας άσκησης μπορεί να επιφέρει ευεργετικές προσαρμογές στον σκελετικό μυ των ασθενών με ουραιμικό ΣΑΠ, αυξάνοντας την άλιπη σωματική μάζα και το μέγεθος της εγκάρσιας διατομής του μηρού.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει την επίδραση των ΝΑ (ροπινιρόλη) σε σχέση με την επίδραση ενός προγράμματος αερόβιας άσκησης διάρκειας 6 μηνών στην σωματική και μυϊκή σύσταση και στην λειτουργική ικανότητα. Επίσης παράλληλα θα επανεξεταστεί η επίδραση των ΝΑ και της αερόβιας άσκησης στα συμπτώματα του ΣΑΠ, στην ποιότητα ζωής, στα επίπεδα κατάθλιψης και στην ποιότητα του ύπνου χρησιμοποιώντας μεγαλύτερες χρονικά παρεμβάσεις απ' ότι χρησιμοποιήθηκαν στο παρελθόν.

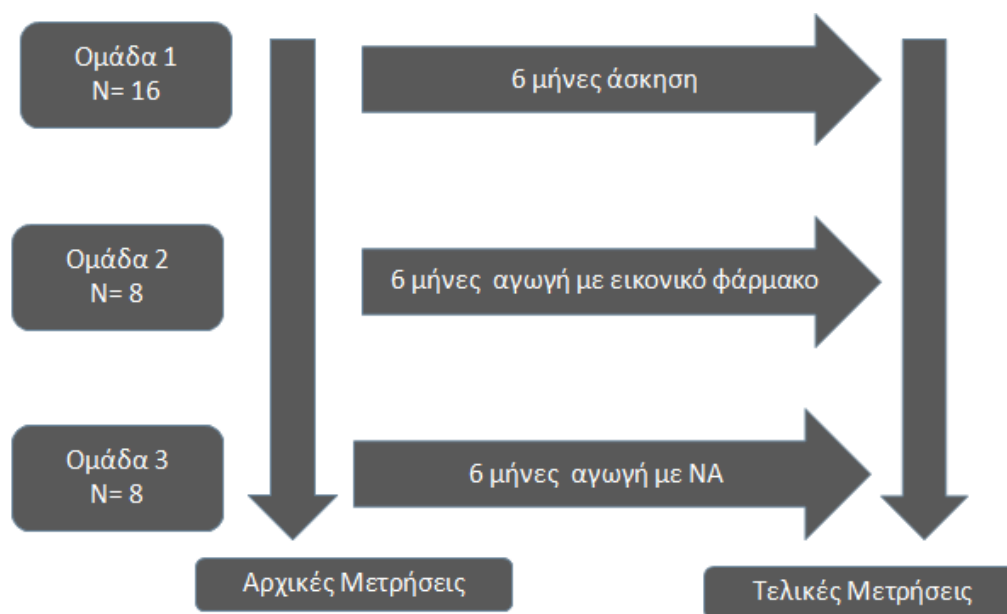
Μεθοδολογία

Συμμετέχοντες

Συνολικά προσφέρθηκαν εθελοντικά να συμμετάσχουν στη μελέτη 45 ασθενείς. Παρόλα αυτά τελικά μόνο οι 32 από αυτούς συμμετείχαν στην μελέτη (Γράφημα 5.2). Το ΣΑΠ διαγνώστηκε μέσω του ειδικού ερωτηματολογίου της διεθνούς ομάδας μελέτης του ΣΑΠ (1). Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΠ αξιολογήθηκε μέσω της κλίμακας εκτίμησης της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του ΣΑΠ (113). Οι ασθενείς εξετάστηκαν στο τέλος της μελέτης από ειδικό στο ΣΑΠ νευρολόγο για αξιολόγηση τυχόν φαινομένων επιδείνωσης των συμπτωμάτων (augmentation), με βάση υπάρχοντα δημοσιευμένα κριτήρια (1).

Οι ασθενείς χωρίστηκαν με τυχαία επιλογή σε ομάδα αδρανούς φαρμάκου ($n=8$), σε ομάδα ΝΑ ($n=8$), και στην ομάδα της άσκησης ($n=16$). Ο πειραματικός σχεδιασμός της μελέτης παρουσιάζεται στο πιο κάτω γράφημα.

Γράφημα 5.1: Πειραματικός σχεδιασμός της μελέτης



Κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού από τη μελέτη

Αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς και των δύο φύλων, άνω των 18 ετών που πάσχουν από το ΣΑΠ με σταθερή αιμοκάθαρση για τουλάχιστον 3 μήνες και με επαρκή ΚΤ/V ($KT/V > 1.1$) επιτρέπεται να συμμετάσχουν στη μελέτη. Ασθενείς αποκλείονται από την μελέτη εάν είχαν λόγους να βρίσκονται σε καταβολισμό όπως υπερθυρεοειδισμός, υποθρεψία, HCV οροθετικός και μολύνσεις που απαιτούν ενδοφλέβια θεραπεία αντιβιοτικών μέχρι και τρεις μήνες πριν την ένταξη τους στην έρευνα. Άτομα με ορθοστατική υπόταση, ασταθή κλινική κατάσταση στο καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα, ηπατική δυσλειτουργία ή ψυχιατρική ασθένεια δεν τους επιτρέπεται επίσης να συμμετάσχουν στην μελέτη.

Φαρμακευτική Αγωγή

Το σκεύασμα ντοπαμινεργικών αγωνιστών το οποίο χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη ονομάζεται Adartrel (ropinirole HCL) και περιέχει την ουσία ροπινιρόλη (GlaxoSmithKline - Αριθμός Αδείας Κυκλοφορίας: 266500102, 47537/18.7.2006, ADARTREL FC.TAB 0,25MG/TAB Bx12). Οι ασθενείς λάμβαναν τη φαρμακευτική

αγωγή σε μία βραδινή δόση (0.25 mg), 2 ώρες πριν από τον ύπνο, με τη δοσολογία να περαμένει σταθερή μέχρι το τέλος της μελέτης. Θα πρέπει να τονιστεί ότι τόσο οι ΝΑ αλλά και το εικονικό φάρμακο δινόταν στους ασθενείς στην ίδια ακριβώς κάψουλα και συσκευασία έτσι ώστε να διατηρηθεί ο τυφλός σχεδιασμός της μελέτης. Τόσο οι ασθενείς αλλά και ο οι εμπλεκόμενοι ερευνητές δεν γνώριζαν για το είδος της αγωγής η οποία χορηγείτο στους ασθενείς (τυφλά διπλή μελέτη), μέχρι το τέλος της μελέτης.

Προτόκολο Αερόβιας προπόνησης

Οι ασθενείς της ομάδας της άσκησης συμμετείχαν σε ένα πρόγραμμα αερόβιας άσκησης 3 φορές την εβδομάδα κατά την διάρκεια της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης, διάρκειας 6 μηνών. Για την διεξαγωγή της αερόβιας άσκησης χρησιμοποιήθηκαν ειδικά διαμορφωμένα ποδήλατα για άσκηση σε ύπτια θέση [Monark Rehab Trainer 881E]. Η επιβάρυνση είχε ξεκινήσει από χαμηλά επίπεδα και αναπροσαρμοζόταν κάθε 2 εβδομάδες ανάλογα με την πρόοδο του ασθενή με στόχο τη συνεχόμενη ποδηλάτηση για 45 λεπτά στο 50-60% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας ή της μέγιστης ισχύος που μπορούσε να παράγει ο ασθενής. Να σημειώσουμε ότι, δίνονταν οδηγίες στους ασθενείς ώστε να αποφεύγουν την έντονη σωματική δραστηριότητα για τουλάχιστον 72 ώρες πριν από τις μετρήσεις, για να αποφευχθεί η οξεία επίδραση της άσκησης στις εξεταζόμενες παραμέτρους.

Εκτίμηση Επιπέδων Ποιότητας Ζωής και Υγείας

Τα επίπεδα ποιότητα ζωής και υγείας υπολογίστηκαν με τη χρήση του ερωτηματολογίου SF-36 τροποποιημένου για ΑΚ ασθενείς (123), τα επίπεδα υπνηλίας εκτιμήθηκαν με τη χρήση του Epworth Sleepiness Scale (126), τα επίπεδα συμπτωμάτων κατάθλιψης των ασθενών αξιολογήθηκαν με τη χρήση του ερωτηματολογίου του Zung (124) και τέλος, η ποιότητα του ύπνου εκτιμήθηκε με τη χρήση του ειδικού ερωτηματολογίου της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου της Μασαχουσέτης .

(<http://healthnet.umassmed.edu/mhealth/WeeklySleepQuestionnaire.pdf>)

Εκτίμηση Λειτουργικής Ικανότητας:

Η εκτίμηση των επιπέδων λειτουργικής ικανότητας των ασθενών, πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μιας σειράς από δοκιμασίες οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν με επιτυχία σε ΑΚ ασθενείς (121, 122). Οι δοκιμασίες αυτές περιλάμβαναν τεστ ταχύτητας βάδισης (γρήγορο βάδισμα για 609.6 cm ή 20 πόδια), τεστ μυϊκής ισχύος «STS 5 rep» (πόσο γρήγορα μπορεί ένας ασθενής να κάτσει και να σηκωθεί 5 φορές από μία καρέκλα) και αντοχής «STS 60 sec» (πόσες φορές μπορεί ένας ασθενής να κάτσει και να σηκωθεί από μία καρέκλα μέσα σε 60 δευτ.) και ένα τεστ γενικής αντοχής «NSRI» (βάδιση 50 m, ανάβαση 22 σκαλιών, κατάβαση 22 σκαλιών και βάδιση πίσω στην αφετηρία).

Σωματική-Μυϊκή σύσταση

Το μέγεθος και η σύσταση του μυός του μηρού εκτιμήθηκαν μέσω της ανάλυσης εικόνων οι οποίες συλλέχθηκαν με την χρήση αξονικής τομογραφίας στο ανατομικό σημείο με την μεγαλύτερη διάμετρο του δεξιού μηρού από κάθε ασθενή ενώ η σωματική σύσταση εκτιμήθηκε με την μέθοδο DEXA (88) (λεπτομέρειες στο κεφάλαιο 3).

Βιοχημικοί Δείκτες

Τα επίπεδα της τρανσφερίνης, σιδήρου, αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης αναλύθηκαν στα κλινικά εργαστήρια του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας ακολουθώντας τις συνηθισμένες και ισχύουσες μεθόδους.

Στατιστική Ανάλυση

Οι διαφορές ανάμεσα στις ομάδες από το αρχικό μέχρι το τελικό μέρος εξετάστηκαν μέσω paired t tests ενώ οι διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων μετά το τέλος του 6αμήνου εξετάστηκαν με one-way ANOVA με επιπλέον post hoc analysis εφόσον κρίθηκε αναγκαίο. Επιπλέον οι διαφορές μεταξύ των τιμών της αρχικής φάσης και της τελικής φάσης (d- change) μεταξύ των 3 ομάδων εξετάστηκαν με one-way ANOVA. Για εξακρίβωση τυχόν συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών πραγματοποιήθηκε Spearman rank correlation test. Όλες οι αναλύσεις

πραγματοποιήθηκαν στο στατιστικό λογισμικό SPSS (SPSS for Windows, version 13.0, Chicago, Illinois). Όλες οι τιμές στο κείμενο παρουσιάζονται ως μέσες τιμές \pm τυπική απόκλιση και το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $P \leq 0.05$.

Αποτελέσματα

Συνολικά εξετάστηκαν 45 ασθενείς (Γράφημα 5.1), ενώ τελικά πληρούσαν τα κριτήρια και δέχτηκαν να συμμετάσχουν στην μελέτη 32 ασθενείς οι οποίοι χωρίστηκαν στην συνέχεια με τυχαία επιλογή στις 3 ομάδες της μελέτης. Συγκεκριμένα αποκλείστηκαν από την έρευνα μας 6 ασθενείς οι οποίοι δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής (π.χ λόγω Νευροπάθειας και Χρόνιας Λοίμωξης όπως Ηπατίτιδα C). Επίσης αποκλείστηκαν από τη μελέτη 3 ασθενείς λόγω του ότι δεν μπορούσαν να συμμετάσχουν στο πρόγραμμα άσκησης (λόγω φίστουλας στο πόδι) και τέλος 4 ασθενείς αρνήθηκαν να συμμετάσχουν στην μελέτη για προσωπικούς λόγους. Έτσι, συνολικά εξετάστηκαν 32 ασθενείς που προσφέρθηκαν να συμμετάσχουν εθελοντικά στο συγκεκριμένο πείραμα. Παρόλα αυτά ένας ασθενής από την ομάδα της άσκησης και ένας από την ομάδα των NA αναγκάστηκαν να αποχωρήσουν από τη μελέτη λόγω του ότι είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, ενώ ένας ασθενής από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου αποχώρησε λόγω του ότι προσβλήθηκε από χρόνια λοίμωξη (Γράφημα 5.2).

Τα γενικά χαρακτηριστικά των 29 ασθενών που τελικά έλαβαν μέρος στη μελέτη παρουσιάζονται με λεπτομέρεια στον Πίνακα 5.1. Τα επίπεδα της αλβουμίνης και της αιμοσφαιρίνης βρέθηκαν να είναι σημαντικά μειωμένα στην ομάδα της άσκησης εν συγκρίσει με την ομάδα των NA ($P < 0.05$). Καμία σημαντική διαφορά δεν βρέθηκε στα γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών στις ομάδες των NA και του εικονικού φαρμάκου ($P > 0.05$). Εν αντιθέσει, στην ομάδα της άσκησης, ο δείκτης επάρκειας της αιμοκάθαρσης (Kt/V) βρέθηκε να είναι αυξημένος κατά 13%, χωρίς όμως η βελτίωση αυτή να φτάνει στατιστικά σημαντικά επίπεδα ($P = 0.086$). Να σημειώσουμε ότι η μείωση στην κλίμακα IRLS η οποία παρατηρήθηκε στις ομάδες της άσκησης και των NA μετά το δάμηνο της παρέμβασης, δεν συσχετίστηκε σημαντικά με την αύξηση που αναφέραμε πιο πάνω στον δείκτη Kt/V ($P > 0.05$).

Τα δεδομένα των ασθενών αναφορικά με την λειτουργική ικανότητα παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 5.2. Κατά την αρχική φάση, δεν βρεθήκαν σημαντικές διαφορές σε όλες τις δοκιμασίες για την λειτουργική ικανότητα μεταξύ των ασθενών των τριών ομάδων ($P > 0.05$). Στην συνέχεια, η αερόβια προπόνηση

βελτίωσε σημαντικά την επίδοση των ασθενών στις δοκιμασίες NSRI, STS-5 και STS-30 ($P<0.05$), ενώ αντίθετα, δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική αλλαγή στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και των NA ($P>0.05$).

Το σκορ για την κλίμακα NSRI, τα επίπεδα κατάθλιψης, το ημερολόγιο του ύπνου, την ημερήσια υπνηλία και την συνολική ποιότητα ζωής δεν διέφεραν σημαντικά στις 3 ομάδες κατά τις μετρήσεις της αρχικής φάσης ($P>0.05$). Το σκορ στην κλίμακα IRLS παρουσιάστηκε σημαντικά μειωμένο μετά την παρέμβαση με την αερόβια προπόνηση και με τους NA κατά 46% και 54% αντίστοιχα, ενώ εν αντιθέσει δεν βρέθηκαν σημαντικές αλλαγές στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P>0.05$), παρόλο που και στην συγκεκριμένη ομάδα παρουσιάστηκε μια μη-στατιστικά σημαντική μείωση ($P= 0.732$) στην κλίμακα IRLS της τάξης του 6%.

Τόσο οι NA αλλά και η αερόβια προπόνηση επέφεραν σημαντικές αυξήσεις τόσο στο συνολικό σκορ αλλά και στο σκορ του σωματικού σκέλους του ερωτηματολογίου της ποιότητας ζωής ($P<0.05$). Επιπλέον, τα επίπεδα των συμπτωμάτων κατάθλιψης παρουσιάστηκαν σημαντικά βελτιωμένα ($P<0.05$) στην ομάδα της άσκησης μετά τους 6 μήνες της παρέμβασης ενώ αντίθετα βρέθηκαν να είναι σημαντικά μειωμένα στο αντίστοιχο χρονικό σημείο στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P<0.05$).

Τέλος, η ποιότητα του ύπνου βελτιώθηκε σημαντικά μόνο στην ομάδα των NA, όπως επίσης η διαφορά στην ποιότητα του ύπνου πριν και μετά την παρέμβαση στην ομάδα των NA βρέθηκε να διαφέρει στατιστικά σημαντικά τόσο από την ομάδα της άσκησης αλλά και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P<0.05$), ενώ η διαφορά στο σκορ στην κλίμακα κατάθλιψης παρουσιάστηκε να είναι σημαντικά μειωμένη στις ομάδες των NA και της άσκησης εν συγκρίσει με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P<0.05$)(Πίνακας 5.3).

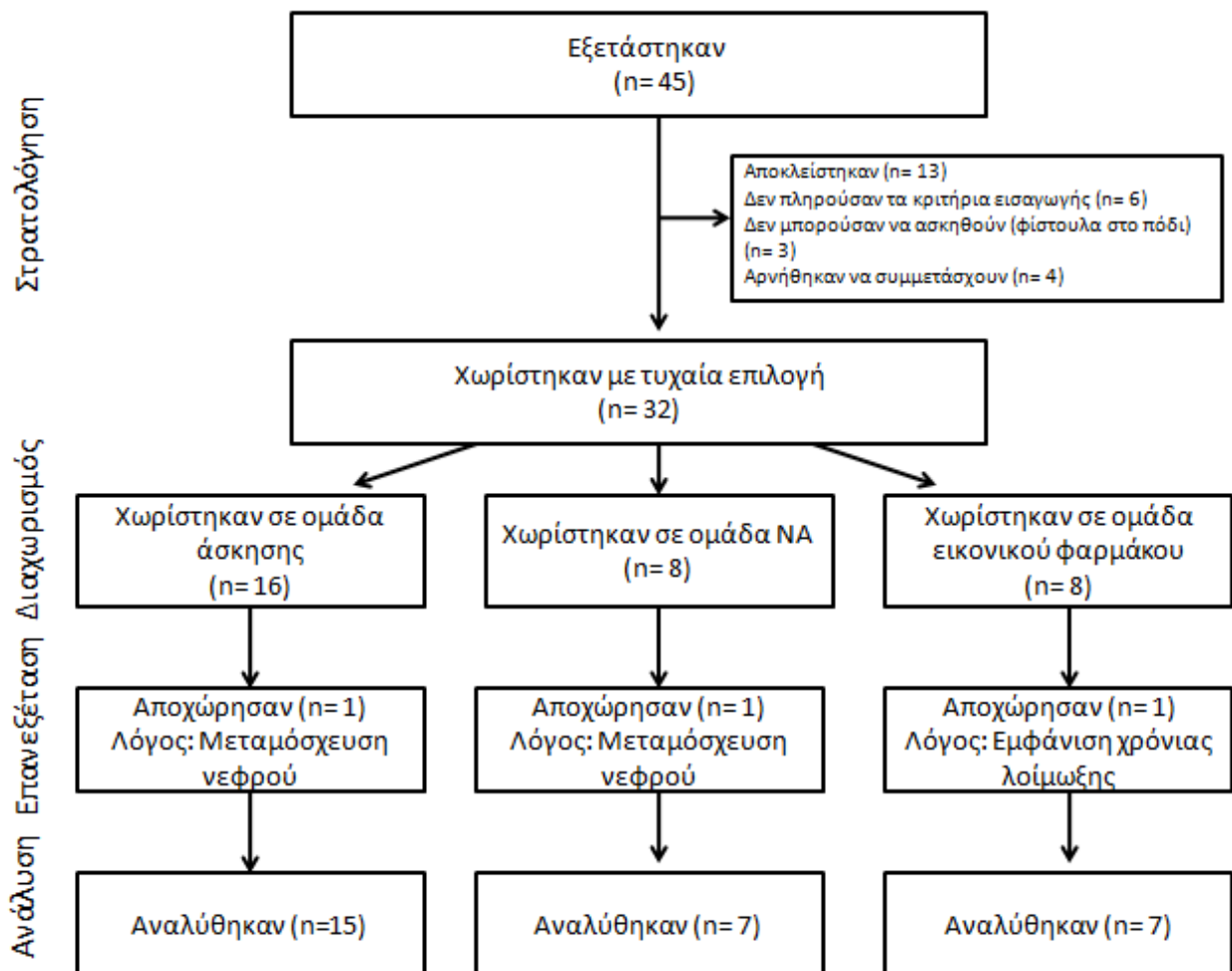
Η μείωση που παρουσιάστηκε στην κλίμακα IRLS μετά από την περίοδο της αερόβιας προπόνησης βρέθηκε να συσχετίζεται αρνητικά με την αύξηση που παρατηρήθηκε στο συνολικό σκορ του ερωτηματολογίου για την ποιότητα ζωής ($r = -0.719$) και με την μείωση στη λιπώδη διήθηση στον σκελετικό μυ (EMCL) ($r= -0.829$).

Τα δεδομένα αναφορικά με την σωματική σύσταση των ασθενών που προέκυψαν από την εξέταση DEXA παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.4. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στις μετρήσεις για την αρχική φάση ($P>0.05$). Η συνολική άλιπη σωματική μάζα (ΑΣΜ) παρουσιάστηκε σημαντικά αυξημένη στην ομάδα της άσκησης μετά το τέλος της παρέμβασης, ενώ αντίθετα η ΑΣΜ των ποδιών βρέθηκε να είναι σημαντικά μειωμένη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου μετά από την παρέμβαση ($P<0.05$).

Στην αρχική φάση, η εγκάρσια διατομή του μυός βρέθηκε να είναι σημαντικά αυξημένη στην ομάδα της άσκησης εν συγκρίσει με την ομάδα των ΝΑ ($P<0.05$) ενώ η ομάδα της άσκησης παρουσίασε σημαντικές μειώσεις στη λιπώδη διήθηση στον σκελετικό μυ μετά το τέλος της παρέμβασης ($P<0.05$) (Πίνακας 5.5).

Να αναφέρουμε ότι κανένας ασθενής που συμμετείχε στην έρευνα δεν ανέφερε κάποια παρενέργεια ή φαινόμενα επιδείνωσης συμπτωμάτων.

Γράφημα 5.2: Διαχωρισμός των ασθενών της μελέτης σε τρεις ομάδες: ομάδα άσκησης, ομάδα ντοπαμινεργικών αγωνιστών (NA), ομάδα εικονικού φαρμάκου



Πίνακας 5.1: Παρουσίαση των χαρακτηριστικών των ασθενών κατανεμημένων με βάση την παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης

Μεταβλητή	Ομάδα Άσκησης	Ομάδα NA	Ομάδα Placebo
N	15	7	7
Γυναίκες/Άντρες	4/11	3/4	2/5
Ηλικία (έτη)	56.4±12.5	55.7±10.4	56.8 ±16.5
ΔΜΣ (Kg/m ²)	27.0±3.6	27.4±5.6	25.3±1.7
Kt/V	1.1±0.2	1.3±0.8	1.2 ±0.0
Έτη στην αιμοκάθαρση	1.9±1.3	4.0±2.7	3.6±1.5
Αλβουμίνη (g/dL)	4.1±0.2*	4.6±0.5	4.3±0.2
Σίδηρος (μg/dl)	54.6± 37.4	64.5±14.2	91.4±12.6
Αιματοκρίτης	34.8±5.7	40.0±3.6	37.1±2.0
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	11.1±2.0*	13.5±1.1	12.0±0.6
Ποσοστό διαβήτη	1 (6.6%)	1(14.2%)	-
Ποσοστό υπέρτασης	11 (73.3%)	5 (71.4%)	4 (57.1%)

Όλα τα δεδομένα είναι σε μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση. Συντομογραφίες: ΣΑΠ, Σύνδρομο των Ανήσυχων Ποδιών; NA, Ντοπαμινεργικοί Αγωνιστές; ΔΜΣ, δείκτης μάζας σώματος; Kt/V, επάρκεια της αιμοκάθαρσης; ΠΜΓ, περιφέρεια μέσης γοφών; ΠΚΑ, περιοδικές κινήσεις των άκρων; IRLS, International Restless Legs Syndrome severity scale- ερωτηματολόγιο της διεθνούς ομάδας μελέτης του ΣΑΠ για την αξιολόγηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του ΣΑΠ.

Για τις κατηγορηματικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση chi-square test

*Σημαντικές διαφορές εν συγκρίσει με την ομάδα των Ντοπαμινεργικών Αγωνιστών

Πίνακας 5.2: Δεδομένα των ασθενών αναφορικά με τη λειτουργική ικανότητα κατανεμημένα με βάση την παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης

Μεταβλητή	Ομάδα Άσκησης	Ομάδα NA	Ομάδα Placebo
STS- 5 (δευτ)			
Αρχικές Μετρήσεις	10.12 ±2.56	8.89±0.74	9.69±0.46
Τελικές Μετρήσεις	8.24± 2.34†	8.48±1.72	8.81±0.66
Μεταβολή	-1.75±2.32	- 0.41±1.63	- 0.88±0.76
STS-30 (επαναλήψεις)			
Αρχικές Μετρήσεις	14.73±4.00	14.83±2.13	14.75±0.9
Τελικές Μετρήσεις	17.84± 4.68†	14.50±2.58	17.25±3.2
Μεταβολή	2.96±4.87	- 0.33±2.33	2.50±2.51
STS-60 (επαναλήψεις)			
Αρχικές Μετρήσεις	27.95 ±8.38	26.60±3.64	30.0±3.16
Τελικές Μετρήσεις	32.50± 9.34	27.40±7.40	32.0±5.35
Μεταβολή	4.26±8.23	0.80±4.65	2.00±3.26
Φυσιολογική βάρδια(δευτ)			
Αρχικές Μετρήσεις	6.09±1.24	5.69±1.53	5.30±1.06
Τελικές Μετρήσεις	5.81± 1.49	6.14±1.63	5.38±1.09
Μεταβολή	-0.42±1.36	0.44±1.46	0.07±0.27
Γρήγορη Βάρδια(δευτ)			
Αρχικές Μετρήσεις	3.86±0.66	3.57±0.40	3.77±0.47
Τελικές Μετρήσεις	3.65± 0.75	3.56±0.40	3.57±0.41
Μεταβολή	-0.28±0.65	- 0.01±0.19	- 0.19±0.40
NSRI test (δευτ)			
Αρχικές Μετρήσεις	84.46±21.35	70.10±20.46	52.48±14.24
Τελικές Μετρήσεις	75.02± 26.60†	67.68±20.78	53.44±17.13
Μεταβολή	-9.25±13.41	-2.41±6.52	0.96±4.01

Όλα τα δεδομένα είναι σε μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση. Συντομογραφίες: ΣΑΠ, Σύνδρομο των Ανήσυχων Ποδιών; NA, Ντοπαμινεργικοί Αγωνιστές; STS-5, sit-to- stand test 5-επαναλήψεων; STS-60, sit-to- stand test 60 δευτερολέπτων; NSRI, δοκιμασία βάρδιας του νοσοκομείου του Βορείου Staffordshire

† Στατιστικά σημαντικές διαφορές εν συγκρίσει με την αντίστοιχη τιμή στην αρχική φάση

Πίνακας 5.3: Δεδομένα των ασθενών αναφορικά με τα επίπεδα συμπτωμάτων κατάθλιψης, την ημερήσια υπνηλία, την ποιότητα του ύπνου και την σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, καταναμεημένα με βάση την παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης

Μεταβλητή	Ομάδα Άσκησης	Ομάδα NA	Ομάδα Placebo
Ημερολόγιο Ύπνου			
Αρχικές Μετρήσεις	7.69±5.51	10.28±2.87	8.42±5.09
Τελικές Μετρήσεις	7.30± 4.13	5.85±3.71†	8.85±4.09
Μεταβολή	-0.71±3.22	- 4.42±3.10#¶	0.42±2.7
Κλίμακα Ημερήσιας Υπνηλίας			
Αρχικές Μετρήσεις	5.15±2.54	7.85±5.24	8.71±5.37
Τελικές Μετρήσεις	5.15± 2.47	5.42±1.98	8.42±4.92
Μεταβολή	-0.35±2.73	-2.42±5.38	- 0.28±4.19
Κλίμακα Κατάθλιψης Zung			
Αρχικές Μετρήσεις	43.45±8.06	46.85±13.49	37.85±12.15
Τελικές Μετρήσεις	35.84± 6.38†#	39.42±4.35	43.71±11.17†
Μεταβολή	-8.28±7.91#	-7.42±10.34#	5.85±6.41
IRLS σκορ			
Αρχικές Μετρήσεις	25.14±9.09	24.14±5.55	19.71±7.49
Τελικές Μετρήσεις	13.42± 11.28†	11.57±7.84†	18.57±10.65
Μεταβολή	-13.12±8.59#	- 12.57±5.31#	- 1.14±8.43
SF-36 Πνευματική Κλίμακα			
Αρχικές Μετρήσεις	61.84 ±22.71	39.14±23.88#	68.14±19.14
Τελικές Μετρήσεις	70.28± 19.47	63.00±17.06†	65.00±21.95
Μεταβολή	9.34±26.73	23.85±14.15#	- 3.14±9.80

Μεταβλητή	Ομάδα Άσκησης	Ομάδα NA	Ομάδα Placebo
SF-36 Σωματική Κλίμακα			
Αρχικές Μετρήσεις	66.10±18.80	48.71±21.0	64.42±22.59
Τελικές Μετρήσεις	77.50± 15.70 [†]	68.85±19.22 [†]	70.57±26.59
Μεταβολή	11.50±18.46	20.14±6.09	6.14±15.27
Συνολικό σκορ στο SF-36			
Αρχικές Μετρήσεις	65.36 ±19.87	44.57±22.59	68.85±21.20
Τελικές Μετρήσεις	78.00± 14.99 [†]	68.71±16.34 [†]	70.42±24.32
Μεταβολή	13.65±23.14	24.14±9.94	1.57±13.11

Όλα τα δεδομένα είναι σε μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση. Συντομογραφίες: ΣΑΠ, Σύνδρομο των Ανήσυχων Ποδιών; NA, Ντοπαμινεργικοί Αγωνιστές; IRLS, κλίμακα εκτίμησης της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του ΣΑΠ

Στατιστικά σημαντικές διαφορές εν συγκρίσει με την ομάδα του Placebo

† Στατιστικά σημαντικές διαφορές εν συγκρίσει με την αντίστοιχη τιμή στην αρχική φάση

¶ Σημαντικές διαφορές εν συγκρίσει με την ομάδα της άσκησης

Πίνακας 5.4: Παράμετροι σύστασης του σώματος των ασθενών μέσω της μεθόδου DEXA κατανεμημένες με βάση την παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης

Μεταβλητή	Ομάδα Άσκησης	Ομάδα NA	Ομάδα Placebo
Συνολικό σωματικό λίπος (%)			
Αρχικές Μετρήσεις	30.9±9.0	31.9±11.2	26.0±5.4
Τελικές Μετρήσεις	30.5±8.1	27.1±7.5	28.5±5.8
Μεταβολή	- 0.38±1.83	- 4.71±10.86	2.45±2.24
Λίπος κορμού (%)			
Αρχικές Μετρήσεις	30.2±8.2	33.7±9.8	27.0±6.2
Τελικές Μετρήσεις	30.1±7.3	29.0±6.8	29.6±6.2
Μεταβολή	- 0.10±1.43	- 4.68±10.89	2.60±2.63
% Λίπους ποδιών			
Αρχικές Μετρήσεις	32.7±10.2	29.9±13.2	26.2±4.9
Τελικές Μετρήσεις	32.3±9.3	25.1±8.9	28.5±5.2
Μεταβολή	- 0.37±2.71	- 4.86±11.03	2.27±6.50
% Λίπους χεριών			
Αρχικές Μετρήσεις	28.7±11.0	28.6±14.0	20.5±7.0
Τελικές Μετρήσεις	27.0±10.5	23.4±11.0†	23.0±8.6
Μεταβολή	- 1.61±5.46	- 5.26±8.92	1.72±6.53
Συνολική ΑΣΜ (Kg)			
Αρχικές Μετρήσεις	45.3±7.8	47.7±5.4	46.1±5.0
Τελικές Μετρήσεις	46.7±8.3†	49.8±3.4	45.4±5.1
Μεταβολή	1.38±1.23	2.12±4.85	- 0.66±0.71

Μεταβλητή	Ομάδα Άσκησης	Ομάδα NA	Ομάδα Placebo
ΑΣΜ ποδιών (kg)			
Αρχικές Μετρήσεις	14.6±3.0	14.5±2.3	15.1±1.5
Τελικές Μετρήσεις	15.0±3.0	13.5±3.9	13.9±2.1†
Μεταβολή	0.32±0.55	- 0.97±4.04	-1.12±0.70
ΑΣΜ χεριών (kg)			
Αρχικές Μετρήσεις	4.4±1.2	4.7±0.8	4.9±1.0
Τελικές Μετρήσεις	4.5±1.1	4.2±1.2	4.9±0.7
Μεταβολή	0.05±0.13	- 0.57±1.50	0.06±0.37

Όλα τα δεδομένα είναι σε μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση. Συντομογραφίες:
 Ντοπαμινεργικοί Αγωνιστές; ΑΣΜ, Άλιπη σωματική μάζα

† Στατιστικά σημαντικές διαφορές εν συγκρίσει με την αντίστοιχη τιμή στην αρχική φάση

Πίνακας 5.5: Παράμετροι σύστασης των μυών του μηρού των ασθενών από τον Αξονικό Τομογράφο κατανεμημένες με βάση την παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης

Μεταβλητή	Ομάδα Άσκησης	Ομάδα NA	Ομάδα Placebo
EMCL CSA (cm²)			
Αρχικές Μετρήσεις	13.9± 5.1	7.6±2.1	10.0±5.2
Τελικές Μετρήσεις	11.2± 5.8	6.8±3.6	9.4±2.0
Μεταβολή	-2.62±5.15	0.79±3.33	0.61±3.92
EMLC (%)			
Αρχικές Μετρήσεις	10.9±3.8	8.7±3.6	8.7±3.9
Τελικές Μετρήσεις	8.2±3.5†	7.1±2.7	8.4±1.5
Μεταβολή	-2.70±3.90	-1.65±3.45	-0.21±3.54
Μυϊκή CSA (cm²)			
Αρχικές Μετρήσεις	111.5±24.5	82.5±22.5#	98.9±7.3
Τελικές Μετρήσεις	118.8±38.4	89.4±24.5	95.8±2.0
Μεταβολή	7.32±16.03	6.93±17.66	- 3.15±7.87
Μυϊκός ιστός (%)			
Αρχικές Μετρήσεις	87.9 ±3.7	85.7±7.2	88.1±3.9
Τελικές Μετρήσεις	88.9 ± 4.5	88.1±5.9	88.2 ±2.2
Μεταβολή	0.96±5.50	2.39±4.89	0.07±1.64
SAT CSA (cm²)			
Αρχικές Μετρήσεις	142.8±57.8	88.7±46.7	103.6±28.4
Τελικές Μετρήσεις	143.8±64.8	95.5±39.3	99.7±14.9
Μεταβολή	0.98±18.88	6.80±19.34	-3.95±17.97

Όλα τα δεδομένα είναι σε μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση. Συντομογραφίες: NA, Ντοπαμινεργικοί Αγωνιστές; EMLC, extramyocellular lipids (fat infiltration- λιπώδης διήθηση); CSA, cross sectional area- εγκάρσια διατομή του μυός; SAT, subcutaneous adipose tissue- υποδόριος λιπώδης ιστός. † Στατιστικά σημαντικές διαφορές εν συγκρίσει με την αντίστοιχη τιμή στην αρχική φάση, # Στατιστικά σημαντικές διαφορές εν συγκρίσει με την ομάδα της άσκησης

Συζήτηση

Το κυριότερο εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι ένα δάμηνο πρόγραμμα αερόβιας προπόνησης ή θεραπείας με τον ντοπαμινεργικό αγωνιστή (ροπινιρόλη) επιφέρουν σημαντικές μειώσεις στα συμπτώματα του ουραιμικού ΣΑΠ, χωρίς παρενέργειες ή φαινόμενα επιδείνωσης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ. Μόνο όμως η αερόβια προπόνηση μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την λειτουργική ικανότητα, την ποιότητα ζωής και την άλιπη σωματική μάζα (ΑΣΜ) των ασθενών. Η χορήγηση μικρής δόσης ροπινιρόλης φαίνεται να είναι ικανή να διατηρεί γενικά την ΑΣΜ ενώ σε αντίθεση, μια σημαντική μείωση στην ΑΣΜ των ποδιών βρέθηκε στους ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, στο τέλος της εξάμηνης παρέμβασης.

Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι η αερόβια προπόνηση βελτίωσε σημαντικά την λειτουργική ικανότητα και φυσική κατάσταση των ασθενών επιβεβαιώνοντας δεδομένα άλλων μελετών σε ΑΚ ασθενείς με (19) ή χωρίς ΣΑΠ (26). Η βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και της φυσικής κατάστασης στους ΑΚ ασθενείς χρίζει μεγάλης κλινικής σημασίας μιας και χαμηλά επίπεδα των παραμέτρων αυτών έχει συνδεθεί με χαμηλά επίπεδα ζωής και με αυξημένη θνησιμότητα (26).

Προηγούμενα δεδομένα αναφέρουν ότι η χορήγηση ΝΑ μπορεί να επιφέρει βελτιώσεις στην φυσική κατάσταση σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (23, 159). Παρόλα αυτά θα πρέπει να τονίσουμε ότι αυτές η μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε θερμό περιβάλλον και σε υγιούς δοκιμαζόμενους ενώ δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο εάν οι ΝΑ μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα φυσικής κατάστασης σε φυσιολογικές περιβαλλοντολογικές συνθήκες και κυρίως σε άτομα με χρόνιες παθήσεις όπως οι ΑΚ ασθενείς. Οι ασθενείς της μελέτης μας πάσχουν παράλληλα με την νεφρική νόσο και με ΣΑΠ. Αν και δεν υπάρχουν κάποια στοιχεία σε ΑΚ ασθενείς, με βάση τα στοιχεία που προέρχονται από τον χώρο του πρωτογενούς ΣΑΠ, οι ασθενείς με ΣΑΠ παρουσιάζουν δυσλειτουργία στο ντοπαμινεργικό σύστημα του εγκεφάλου (48), γεγονός που πιθανότατα να επηρεάζει και την δράση των ΝΑ, ειδικά αν αυτοί είναι και σε μικρές δόσεις. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία που δηλώνουν ότι οι ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ παρουσιάζουν μειωμένη ανταπόκριση στα ντοπαμινεργικά φάρμακα εν σχέση με

τους ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ (101). Έτσι, μπορούμε να υποθέσουμε ότι η πιθανή ντοπαμινεργική δυσλειτουργία που υπάρχει στους ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ να αποτελεί παράγοντα που αντισταθμίζει πιθανά ευεργετικά αποτελέσματα των ουσιών αυτών στην φυσική κατάσταση και σε αντίθεση με τα υγιή άτομα.

Εν κατακλείδι, στην παρούσα μελέτη δεν βρήκαμε κάποιο μετρήσιμο εργογόνο αποτέλεσμα της θεραπείας με ΝΑ στα επίπεδα φυσικής κατάστασης σε ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ. Η μικρή δόση των ΝΑ που χορηγήθηκε στους ασθενείς στην μελέτη μας ίσως μπορεί να εξηγήσει το πιο πάνω αποτέλεσμα.

Η αερόβια προπόνηση μπορεί να διατηρήσει ή ακόμη και να αυξήσει την μυϊκή μάζα στους ΑΚ ασθενείς, μέσω του ότι μπορεί να προκαλέσει πρωτεϊνικό αναβολισμό ο οποίος προκαλείται από ευεργετικές προσαρμογές που λαμβάνουν χώρα στο σύστημα του Ινσουλινοειδή Αυξητικού Παράγοντα 1 μέσα στο σκελετικό μυ (156, 160). Ωστόσο είναι ακόμη άγνωστο εάν οι ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ μπορούν να επωφεληθούν παρομοίως μέσα από τη συμμετοχή τους σε προγράμματα προπόνησης. Με βάση τα αποτελέσματα της προηγούμενης μας μελέτης (κεφάλαιο 3) πιστεύουμε ότι το φαινόμενο της μυϊκής ατροφίας αποτελεί ένα πολύ σημαντικό ζήτημα για τους ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ αφού όπως δείξαμε οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερα επίπεδα μυϊκής ατροφίας από τους ΑΚ ασθενείς χωρίς ΣΑΠ. Στην παρούσα μελέτη βρήκαμε ότι οι ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ μπορούν να βελτιώσουν τα επίπεδα της ΑΣΜ μέσα από τη συμμετοχή τους σε ένα πρόγραμμα αερόβιας προπόνησης διάρκειας 6 μηνών.

Με βάση τη βιβλιογραφία, οι ΝΑ μπορούν να αυξήσουν την μυϊκή μάζα με διάφορους τρόπους. Συγκεκριμένα, η χορήγηση ΝΑ μπορεί να βελτιώσει την σωματική κόπωση (22), αφού είναι γνωστό ότι τα επίπεδα της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο σχετίζονται με την ανάπτυξη της κόπωσης μέσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, με την σχέση αυτή να είναι γνωστή και ως «υπόθεση κεντρικής κόπωσης» (“central fatigue hypothesis”) (161, 162). Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι οι ασθενείς της ομάδας των ΝΑ παρουσίασαν σημαντικές βελτιώσεις στην σωματικά-σχετιζόμενη κλίμακα του ερωτηματολογίου εκτίμησης της ποιότητας ζωής SF-36, μετά από την παρέμβαση των 6 μηνών. Το πιο πάνω εύρημα φανερώνει ότι οι

ασθενείς της ομάδας των NA μπορεί να ένιωσαν πιο εύρωστοι σωματικά λόγω της επίδρασης των NA, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα της σωματικής τους δραστηριότητας, παράγοντας ο οποίος μπορεί να επίδρασε θετικά ώστε να διατηρήσουν τα επίπεδα της ολικής ΑΣΜ και μυϊκής μάζας του μηρού. Εν αντιθέσει, η ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρουσίασε μια σημαντική μείωση στην ΑΣΜ των κάτω άκρων μετά το τέλος του εξαμήνου.

Να αναφέρουμε επίσης ότι το κλάσμα του ποσοστού της εγκάρσιας διατομής του μυός προς το ποσοστό της λιπώδους διήθησης στο μυ μετά το τέλος της παρέμβασης, παρουσιάστηκε αυξημένο στην ομάδα της άσκησης, περίπου το ίδιο στην ομάδα των NA και ελαφρώς μειωμένο στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο οι διαφορές και στις 3 ομάδες δεν έφτασαν σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα.

Από την άλλη, σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η χορήγηση NA έχει συσχετιστεί με αυξημένη απελευθέρωση αυξητικής ορμόνης όπως επίσης και αναστολή της απελευθέρωσης της προλακτίνης (155), παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν τις μεταβολικές διεργασίες στον οργανισμό. Υποθέτουμε λοιπόν ότι οι ασθενείς της ομάδας των NA μπόρεσαν να διατηρήσουν τα επίπεδα της μυϊκής τους μάζας πιθανώς μέσω και της αυξημένης απελευθέρωσης αυξητικής ορμόνης, προκαλούμενη από την θεραπεία με τους NA. Δυστυχώς όμως στην παρούσα μελέτη δεν αξιολογήθηκαν τα επίπεδα αυξητικής ορμόνης πριν και μετά την παρέμβαση.

Είναι γνωστό ότι οι AK ασθενείς χαρακτηρίζονται από μια προοδευτική μείωση των επιπέδων της ΑΣΜ (163) λόγω κυρίως της αρνητικής επίδρασης της ουραιμίας και της θεραπείας της αιμοκάθαρσης στο μέγεθος και λειτουργία του σκελετικού μυός (13). Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης μας παρέχουν σημαντικές πληροφορίες και με μεγάλη κλινική σημασία αφού όπως έχουμε δείξει η αερόβια προπόνηση και η θεραπεία με NA μπορεί να αυξήσει και να διατηρήσει την ΑΣΜ αντίστοιχα.

Τα αυξημένα επίπεδα λιπώδους διήθησης στον σκελετικό μυ έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη στους AK ασθενείς (164), ενώ στα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία έχει συσχετιστεί με αντίσταση στην ινσουλίνη

(165). Επίσης, αυξημένη λιπώδη διήθηση στον σκελετικό μυ σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα υποκινητικότητας (166) τα οποία επιφέρουν χαμηλά επίπεδα φυσικής κατάστασης και λειτουργικής ικανότητας, παράγοντες οι οποίες έχουν συσχετιστεί επίσης με αντίσταση στην ινσουλίνη σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (165, 167). Με βάση τη βιβλιογραφία, δεν είναι απόλυτα σαφές για το αν η αερόβια προπόνηση μπορεί να προκαλέσει σημαντική μείωση στα επίπεδα της λιπώδους διήθησης στον σκελετικό μυ (168). Η ανάλυση των εικόνων από τον αξονικό τομογράφο έδειξε ότι οι ασθενείς της ομάδας της άσκησης μπόρεσαν να διατηρήσουν την μυϊκή μάζα στην περιοχή του μηρού, ενώ παράλληλα μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα της λιπώδους διήθησης μετά την παρέμβαση. Εν συμφωνία με τα πιο πάνω αποτελέσματα, υπάρχουν στοιχεία στη βιβλιογραφία που αναφέρουν ότι η λιπώδης διήθηση στον σκελετικό μυ είναι μειωμένη σε αθλητές αντοχής ενώ αντίθετα παρουσιάζεται αυξημένη σε άτομα που κάνουν καθιστική ζωή, διαβητικούς και παχύσαρκους (169).

Μέχρι τώρα αυτή είναι η πρώτη μελέτη η οποία παρέχει σημαντικά στοιχεία σχετικά με την θετική επίδραση της αερόβιας προπόνησης σε ότι αφορά την μείωση των παραγόντων που σχετίζονται με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη και αντίσταση στην ινσουλίνη όπως η λιπώδης διήθηση στον σκελετικό μυ, σε ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ. Το συγκεκριμένο εύρημα χρίζει μεγάλης κλινικής σημασίας στον συγκεκριμένο πληθυσμό αφού ως γνωστό οι ΑΚ ασθενείς παρουσιάζουν πολύ χαμηλά επίπεδα φυσικής κατάστασης (26) και αυξημένο κίνδυνο για να εμφανίσουν αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη (170), με το φαινόμενο να είναι ακόμη εντονότερο στους ΑΚ ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν παράλληλα και διαταραχές του ύπνου (145).

Οι διαφορές που προέκυψαν κατά τις αρχικές μετρήσεις μεταξύ της ομάδας της άσκησης και της ομάδας των ΝΑ σε ότι αφορά την εγκάρσια διατομή του μυός του μηρού, ίσως να οφείλεται στην διαφορά που βρέθηκε (χωρίς στατιστική σημαντικότητα) στα έτη που οι ασθενείς βρίσκονται στην αιμοκάθαρση. Είναι γνωστό ότι στους ΑΚ ασθενείς παρατηρείτε μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της απώλειας μάζας και των ετών που βρίσκεται ο ασθενής στην αιμοκάθαρση (163).

Ο ΝΑ ροπινιρόλη θεωρείται ως μια αποτελεσματική προσέγγιση για τη μείωση των συμπτωμάτων τόσο του πρωτογενούς (25) αλλά και τους ουραιμικού ΣΑΠ (21). Παρομοίως, κάποια πρόσφατα στοιχεία φανερώνουν ότι και η αερόβια προπόνηση μπορεί να είναι αποτελεσματική στη μείωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου τόσο σε ασθενείς με πρωτογενές (18) αλλά και ουραιμικό (19) ΣΑΠ. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η αερόβια προπόνηση και η θεραπεία με ΝΑ για 6 μήνες μπορούν να μειώσουν τα συμπτώματα του ΣΑΠ κατά 46% και 54% αντίστοιχα. Να σημειώσουμε ότι η δόση της ροπινιρόλης η οποία χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη είναι η μικρότερη η οποία προτείνεται στην βιβλιογραφία για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του ΣΑΠ (25). Η συγκεκριμένη δόση διατηρήθηκε σταθερή σε όλη τη διάρκεια της μελέτης αφού ο κύριος σκοπός μας ήταν να ερευνήσουμε τα αποτελέσματα της θεραπείας με ΝΑ στην λειτουργική ικανότητα και φυσική κατάσταση των ασθενών όπως επίσης και σε ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά. Ίσως αυτή να είναι η αιτία για την σχετικά μικρότερη βελτίωση (54%) που παρατηρήθηκε στην μελέτη μας στα συμπτώματα του ΣΑΠ εν σχέση με τα ευρήματα παλαιότερων μελετών που αναφέρουν μειώσεις της τάξεως του 73.5% στην κλίμακα εκτίμησης της σοβαρότητας του ΣΑΠ (IRLS severity scale) όπου η δοσολογία της ροπινιρόλης που χορηγήθηκε κυμαινόταν από 0.25 σε 2 mg/μέρα (21). Η μείωση στα συμπτώματα του ΣΑΠ η οποία επήλθε μετά την αερόβια προπόνηση ίσως να οφείλεται στην αυξημένη απελευθέρωση β ενδορφίνης η οποία όπως είναι γνωστό προκαλείται από την αερόβια προπόνηση (12, 109).

Υπάρχουν αναφορές στην βιβλιογραφία σχετικά με πιθανή σχέση της ανεπαρκούς αιμοκάθαρσης και την σοβαρότητα και εμφάνιση διαταραχών του ύπνου στους ΑΚ ασθενείς (35). Στην παρούσα μελέτη δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές αυξήσεις στον δείκτη επάρκειας της αιμοκάθαρσης (Kt/V) μετά την αερόβια προπόνηση, επιβεβαιώνοντας προηγούμενα δεδομένα σε ΑΚ ασθενείς (19, 171), ενώ παράλληλα η βελτίωση στην κλίμακα σοβαρότητας των συμπτωμάτων του ΣΑΠ δεν συσχετίστηκε με την αντίστοιχη μη-σημαντική αύξηση στον δείκτη της επάρκειας της αιμοκάθαρσης.

Η μικρή αλλά όχι σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα του ΣΑΠ που παρατηρήθηκε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ίσως να οφείλεται στο «placebo effect» των ΝΑ, το οποίο είναι πολύ ισχυρό και σύννηθες φαινόμενο στις κλινικές μελέτες στους ασθενείς με ΣΑΠ (172).

Στην βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές αναφορές σχετικά με την εμφάνιση παρενεργειών και του φαινομένου της επιδείνωσης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ (augmentation), σε έρευνες οι οποίες χρησιμοποίησαν ντοπαμινεργικά φάρμακα και ειδικότερα στις μεγάλες δοσολογίες των φαρμάκων, οδηγώντας ακόμη και σε διακοπή της θεραπείας τους (95). Στην μελέτη μας δεν αναφέρθηκαν παρενέργειες ή σημάδια επιδείνωσης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ από κανένα ασθενή των τριών ομάδων. Μέσα από την διατριβή αυτή, παρέχουμε σημαντικά στοιχεία αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μικρής δόσης του ΝΑ ροπινιρόλη και της αερόβιας προπόνησης σε άτομα με ουραιμικό ΣΑΠ.

Είναι γνωστό ότι υπάρχει σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΣΑΠ τόσο μετά από παρέμβαση με ροπινιρόλη (61) ή αερόβια προπόνηση (19). Τα ευρήματα της μελέτης μας επιβεβαιώνουν τα δεδομένα αυτά αφού τόσο οι ασθενείς της ομάδας των ΝΑ αλλά και οι ασθενείς της ομάδας της άσκησης παρουσίασαν σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα ποιότητας ζωής.

Το ουραιμικό ΣΑΠ επιφέρει σημαντικές αλλοιώσεις στην ποιότητα του ύπνου (7). Στους ΑΚ ασθενείς, η μειωμένη ποιότητα του ύπνου αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα συσχέτισης με αυξημένη θνησιμότητα και χαμηλά επίπεδα ποιότητας ζωής (173) ενώ παράλληλα ο διαταραγμένος ύπνος μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στην ινσουλίνη (145). Τα ευρήματα της μελέτης μας δείχνουν ότι μόνο η θεραπεία με ΝΑ μπορεί να επιφέρει σημαντικές βελτιώσεις στην ποιότητα του ύπνου, εν αντιθέσει με τις παρεμβάσεις με την αερόβια προπόνηση και το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ημερήσιας υπνηλίας (70). Τόσο οι ΝΑ αλλά και η αερόβια προπόνηση δεν μπόρεσαν να βελτιώσουν σημαντικά την ημερήσια υπνηλία στους ασθενείς, επιβεβαιώνοντας προηγούμενα αποτελέσματα άλλων μελετών (19, 25).

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία οι ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα κατάθλιψης (70). Στην μελέτη μας βρήκαμε ότι μόνο η αερόβια προπόνηση μπορεί να μειώσει σημαντικά τα επίπεδα των συμπτωμάτων κατάθλιψης, ενώ αντίθετα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου τα επίπεδα των συμπτωμάτων κατάθλιψης χειροτέρευσαν σημαντικά μετά την έλευση των 6 μηνών της παρέμβασης. Φαίνεται λοιπόν ότι η ανεπιτυχής εξάμηνη προσπάθεια θεραπείας των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, μπορεί να επιφέρει ακόμη πιο έντονα συμπτώματα κατάθλιψης ενώ αντίθετα η επιτυχημένη παρέμβαση με την αερόβια προπόνηση μπορεί να τα μειώσει σημαντικά. Υποθέτουμε ότι η σημαντική αύξηση των συμπτωμάτων κατάθλιψης των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου ίσως να οφείλεται στην απογοήτευση που ένιωσαν οι ασθενείς λόγω της αποτυχίας της παρέμβασης στην οποία συμμετείχαν να μειώσει τα συμπτώματα του ΣΑΠ. Αξιοσημείωτο είναι και το γεγονός ότι μετά το τέλος της μελέτης οι ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου παρουσίαζαν πλέον σημαντικά χειρότερα επίπεδα συμπτωμάτων κατάθλιψης εν συγκρίσει με τους ασθενείς της ομάδας της άσκησης.

Δυστυχώς στην παρούσα μελέτη δεν πραγματοποιήσαμε μια ολονύχτια πολυκαταγραφική μελέτη έτσι ώστε να μπορούμε να έχουμε ακόμη ένα υποστηρικτικό στοιχείο για τη διάγνωση και την σοβαρότητα του ΣΑΠ, τις Περιοδικές Κινήσεις των Άκρων κατά τον ύπνο, όπως επίσης για να έχουμε μια πιο αξιόπιστη μέτρηση όσον αφορά την ποιότητα του ύπνου. Επιπλέον, δεν εξετάσαμε τα επίπεδα αναβολικών ορμονών όπως η αυξητική ορμόνη, μέτρηση που θα μας βοηθούσε ώστε να έχουμε μια καλύτερη εικόνα σχετικά με τους μηχανισμούς που μπόρεσαν οι ασθενείς της ομάδας της άσκησης και των ΝΑ να αυξήσουν και να διατηρήσουν την ΑΣΜ αντίστοιχα.

Εν κατακλείδι, η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη έρευνα η οποία εξέτασε με λεπτομέρεια την επίδραση της αερόβιας προπόνησης και του ντοπαμινεργικού αγωνιστή ροπινιρόλη διάρκειας 6 μηνών σε ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ. Βρήκαμε ότι και οι δύο προσεγγίσεις είναι αποτελεσματικές και ασφαλείς, μειώνοντας τα συμπτώματα του ΣΑΠ ενώ παράλληλα βελτιώνουν σημαντικά και τα επίπεδα ποιότητας ζωής των ασθενών. Η ροπινιρόλη βελτίωσε επίσης και την ποιότητα του ύπνου ενώ δεν είχε κάποια σημαντική επίδραση στην λειτουργική ικανότητα και

φυσική κατάσταση, αλλά και στα επίπεδα κατάθλιψης των ασθενών. Εν αντιθέσει, η αερόβια προπόνηση μπόρεσε να επιφέρει σημαντικές αυξήσεις στην φυσική κατάσταση και στην άλιπη σωματική μάζα ενώ παράλληλα μείωσε τα επίπεδα της λιπώδους διήθησης στον σκελετικό μυ. Τέλος, οι ασθενείς που στο διάστημα των 6 μηνών της παρέμβασης λάμβαναν το εικονικό φάρμακο παρουσίασαν στο τέλος της μελέτης χειρότερα επίπεδα κατάθλιψης αλλά και σημαντικά μειωμένα επίπεδα άλιπης σωματικής μάζας στον σκελετικό μυ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΑΕΡΟΒΙΑΣ
ΠΡΟΠΟΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΝΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΩΝ
ΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΣΤΙΑ
ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΩΝ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΔΙΩΝ**

Εισαγωγή

Το Σύνδρομο των Ανήσυχων Ποδιών (ΣΑΠ) είναι μια πολύ κοινή διαταραχή στους αιμοκαθαιρόμενους (ΑΚ) ασθενείς (5). Η θεραπεία με ντοπαμινεργικούς αγωνιστές (ΝΑ) αποτελεί μια αποτελεσματική προσέγγιση για τη μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ (21), ενώ πρόσφατα δημοσιεύτηκαν στοιχεία που αναφέρουν και την αερόβια προπόνηση σαν μια ασφαλές και αποτελεσματική προσέγγιση για την καταπράϋνση των συμπτωμάτων του συνδρόμου (19).

Όπως δείξαμε στο κεφάλαιο 5 τόσο οι ΝΑ αλλά και η αερόβια άσκηση μπορούν να αποτελέσουν αποτελεσματικές και ασφαλείς προσεγγίσεις για την μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, αλλά και μπορούν να επιφέρουν και ευεργετικά αποτελέσματα σε παραμέτρους που σχετίζονται με τη ποιότητα ζωής των ασθενών. Παράλληλα η αερόβια προπόνηση βρέθηκε να είναι αποτελεσματική όσον αφορά την αύξηση της άλιπης σωματικής μάζας (ΑΣΜ) αλλά και την βελτίωση της ευρωστίας των ασθενών με ουραιμικό ΣΑΠ. Παρόλα αυτά παρατηρήσαμε ότι η μικρή δόση των ΝΑ ή η συμμετοχή των ασθενών σε ένα πρόγραμμα αερόβιας προπόνησης κατά τη διάρκεια της ΑΚ, δεν μπορεί να επιφέρει πλήρη καταπράϋνση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ.

Δεν γνωρίζουμε εάν ο συνδυασμός των πιο πάνω παρεμβάσεων θα μπορούσε να έχει ακόμη πιο θετικά αποτελέσματα σε ότι αφορά την μείωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου αλλά και στην περαιτέρω βελτίωση της ευρωστίας και γενικά της ποιότητας ζωής των ασθενών με ουραιμικό ΣΑΠ. Μια τέτοια προσέγγιση θα μπορούσε να αποτελέσει μια ασφαλή και εναλλακτική λύση στην χορήγηση ΝΑ σε μεγάλες δόσεις, οι οποίες συχνά επιφέρουν φαινόμενα επιδείνωσης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ (24).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει την επίδραση ενός προγράμματος αερόβιας προπόνησης διάρκειας 6 μηνών σε συνδυασμό με μικρότερη δόση ΝΑ (Ροπινιρόλη 0.25 mg/μέρα), στα συμπτώματα του ΣΑΠ, στην ποιότητα και ποσότητα του ύπνου, την λειτουργική κατάσταση, τη μυϊκή και σωματική σύσταση και γενικά στην ποιότητα ζωής των ΑΚ ασθενών με ΣΑΠ. Υποθέτουμε ότι μια τέτοια προσέγγιση

θα είναι ακόμη πιο αποτελεσματική στην βελτίωση των πιο πάνω παραμέτρων απ' ότι η αερόβια προπόνηση χωρίς τη χορήγηση NA (εικονικό φάρμακο).

Μεθοδολογία

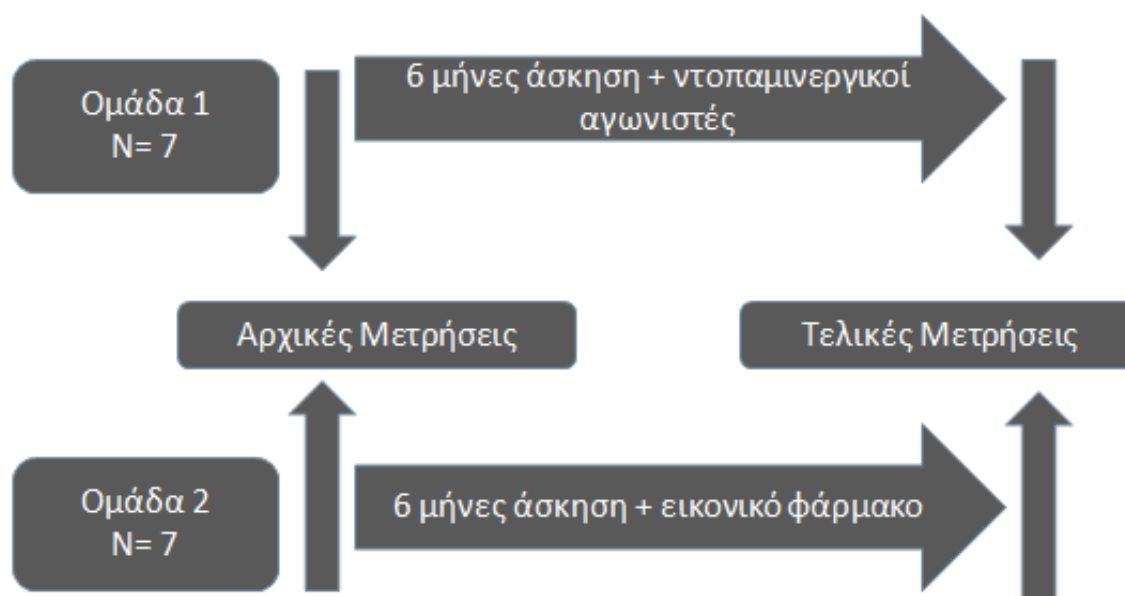
Συμμετέχοντες

Συνολικά εξετάστηκαν 22 ΑΚ ασθενείς για να συμμετάσχουν στην μελέτη. Τα κριτήρια εισαγωγής πληρούσαν μόνο 14 ΑΚ με ΣΑΠ.

Το ΣΑΠ διαγνώστηκε μέσω του ειδικού ερωτηματολογίου του διεθνούς οργανισμού μελέτης του ΣΑΠ (1). Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΠ αξιολογήθηκε μέσω της κλίμακας εκτίμησης της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του ΣΑΠ (113). Ειδικός στο ΣΑΠ νευρολόγος, εξέτασε προσωπικά τους ασθενείς μετά το τέλος της παρέμβασης για την διάγνωση τυχόν περιπτώσεων παρενεργειών και φαινομένων επιδείνωσης των συμπτωμάτων, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια που δημοσιεύτηκαν από την διεθνή ομάδα μελέτης του ΣΑΠ (1) .

Οι ασθενείς χωρίστηκαν με τυχαία επιλογή σε ομάδα εικονικού φαρμάκου και άσκησης (n= 7) και ομάδα NA και άσκησης (n=7). Ο πειραματικός σχεδιασμός της μελέτης παρουσιάζεται στο πιο κάτω γράφημα.

Γράφημα 6.1: Πειραματικός σχεδιασμός της μελέτης



Κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού από τη μελέτη

Αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς και των δύο φύλων, άνω των 18 ετών που πάσχουν από το ΣΑΠ με σταθερή αιμοκάθαρση για τουλάχιστον 3 μήνες με επαρκή ΚΤ/Υ (ΚΤ/Υ >1.1) επιτρέπεται να συμμετάσχουν στη μελέτη. Ασθενείς αποκλείονταν από την μελέτη εάν είχαν λόγους να βρίσκονται σε καταβολισμό όπως υπερθυρεοειδισμός, υποθρεψία, ΗCV οροθετικός και μολύνσεις που απαιτούν ενδοφλέβια θεραπεία αντιβιοτικών μέχρι και τρεις μήνες πριν την ένταξη τους στην έρευνα. Άτομα με ορθοστατική υπόταση, ασταθή κλινική κατάσταση στο καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα, ηπατική δυσλειτουργία ή ψυχιατρική ασθένεια δεν τους επιτρέπεται επίσης να συμμετάσχουν στην μελέτη.

Φαρμακευτική Αγωγή

Το σκεύασμα ντοπαμινεργικών αγωνιστών που χρησιμοποιήθηκε ονομάζεται Adartrel (ropinirole HCL) και περιέχει την ουσία ροπινιρόλη (GlaxoSmithKline - Αριθμός Αδείας Κυκλοφορίας: 266500102, 47537/18.7.2006, ADARTREL FC.TAB 0,25MG/TAB Bx12). Οι ασθενείς λάμβαναν τη φαρμακευτική αγωγή σε μία

βραδινή δόση (0.25 mg), 2 ώρες πριν από τον ύπνο, με τη δοσολογία να περαμένει σταθερή μέχρι το τέλος της μελέτης. Τόσο οι ΝΑ τόσο και το εικονικό φάρμακο χορηγείτο στους ασθενείς με ακριβώς την ίδια συσκευασία και στην ίδια ακριβώς κάψουλα για να διαφυλαχτεί ο τυφλός σχεδιασμός της μελέτης.

Προτόκολο Αερόβιας προπόνησης

Οι ασθενείς και των δύο ομάδων συμμετείχαν σε ένα πρόγραμμα αερόβιας άσκησης 3 φορές την εβδομάδα κατά την διάρκεια της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης, διάρκειας 6 μηνών. Για την διεξαγωγή της αερόβιας άσκησης χρησιμοποιήθηκαν ειδικά διαμορφωμένα ποδήλατα για άσκηση σε ύπτια θέση [Monark Rehab Trainer 881E]. Η επιβάρυνση είχε ξεκινήσει από χαμηλά επίπεδα και αναπροσαρμοζόταν κάθε 2 εβδομάδες ανάλογα με την πρόοδο του ασθενή με στόχο τη συνεχόμενη ποδηλάτηση για 45 λεπτά στο 50-60% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας ή της μέγιστης ισχύος που μπορούσε να παράγει ο ασθενής. Η μέγιστη ισχύς προσδιορίστηκε με βάση την απόδοση του ασθενή σε ένα τροποποιημένο πρωτοκόλλου σε εργοποδήλατο του Åstrand (149). Να σημειώσουμε ότι, δίνονταν οδηγίες στους ασθενείς ώστε να αποφεύγουν την έντονη σωματική δραστηριότητα για τουλάχιστον 72 ώρες πριν από τις μετρήσεις, για να αποφευχθεί η οξεία επίδραση της άσκησης στις εξεταζόμενες παραμέτρους

Εκτίμηση Επιπέδων Ποιότητας Ζωής και Υγείας

Τα επίπεδα ποιότητα ζωής και υγείας θα υπολογίστηκαν με την χρήση του ερωτηματολογίου SF-36 τροποποιημένου για ΑΚ ασθενείς (123), τα επίπεδα υπνηλίας θα εκτιμήθηκαν με την χρήση του Epworth Sleepiness Scale (126). τα επίπεδα των συμπτωμάτων κατάθλιψης των ασθενών αξιολογήθηκαν με την χρήση του ερωτηματολογίου του Zung (124) και τέλος, η ποιότητα του ύπνου εκτιμήθηκε με τη χρήση του ειδικού ερωτηματολογίου της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου της

Μασαχουσέτης

(<http://healthnet.umassmed.edu/mhealth/WeeklySleepQuestionnaire.pdf>)

Εκτίμηση Λειτουργικής Ικανότητας:

Η εκτίμηση των επιπέδων λειτουργικής ικανότητας των ασθενών, πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μιας σειράς από δοκιμασίες, οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν με επιτυχία σε ΑΚ ασθενείς (121, 122). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς εξετάστηκαν σε 2 δοκιμασίες ταχύτητας βάδισης (γρήγορο βάδισμα για 609.6 cm ή 20 πόδια), τεστ μυϊκής ισχύος «STS 5 rep» (πόσο γρήγορα μπορεί ένας ασθενής να κάτσει και να σηκωθεί 5 φορές από μία καρέκλα) και αντοχής «STS 60 sec» (πόσες φορές μπορεί ένας ασθενής να κάτσει και να σηκωθεί από μία καρέκλα μέσα σε 60 δευτ.) και ένα τεστ γενικής αντοχής «NSRI» (βάδιση 50 m, ανάβαση 22 σκαλιών, κατάβαση 22 σκαλιών και βάδιση πίσω στην αφετηρία). Όλες οι δοκιμασίες εκτελέστηκαν σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο στις εγκαταστάσεις του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας.

Σωματική-Μυϊκή σύσταση

Το μέγεθος και η σύσταση του μυϊκού ιστού εκτιμήθηκαν μέσω της ανάλυσης εικόνων οι οποίες συλλέχθηκαν με την χρήση αξονικής τομογραφίας στο επίπεδο με την μεγαλύτερη περιφέρεια του δεξιού μηρού από κάθε ασθενή ενώ η σωματική σύσταση εκτιμήθηκε με την μέθοδο DEXA (για περισσότερες λεπτομέρειες παρακαλώ ανατρέξτε τα προηγούμενα κεφάλαια) (88).

Βιοχημικοί Δείκτες

Τα επίπεδα της τρανσφερίνης, φερριτίνης, σιδήρου, αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης αναλύθηκαν στα κλινικά εργαστήρια του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας ακολουθώντας τις συνηθισμένες και ισχύουσες μεθόδους.

Στατιστική Ανάλυση

Οι διαφορές ανάμεσα στις ομάδες από το αρχικό μέχρι το τελικό μέρος εξετάστηκαν μέσω paired t tests ενώ οι διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων μετά το τέλος του βαμνήνου εξετάστηκαν με unpaired t tests. Για εξακρίβωση τυχόν συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών πραγματοποιήθηκε Spearman rank correlation test. Όλες οι αναλύσεις

πραγματοποιήθηκαν στο στατιστικό λογισμικό SPSS (SPSS for Windows, version 13.0, Chicago, Illinois). Όλες οι τιμές στο κείμενο παρουσιάζονται ως μέσες τιμές \pm τυπική απόκλιση και το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $P \leq 0.05$.

Αποτελέσματα

Συνολικά εξετάστηκαν είκοσι δύο ασθενείς για να συμμετάσχουν στη μελέτη (Γράφημα 6.1). Τελικά στρατολογήθηκαν δεκατέσσερις ασθενείς αφού τέσσερις ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη λόγω του ότι δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη (Νευροπάθεια και Χρόνια Λοίμωξη π.χ Ηπατίτιδα C), ένας ασθενής λόγω του ότι δεν θα μπορούσε να ασκηθεί λόγω φίστουλας στο πόδι και τέλος, τρεις ασθενείς δεν δέχτηκαν τελικά να συμμετάσχουν στη μελέτη λόγω προσωπικών λόγων.

Κατά τη διάρκεια της παρέμβασης, ένας ασθενής από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου αποχώρησε από την μελέτη λόγω μεταμόσχευσης νεφρού, μειώνοντας έτσι τον αριθμό της έρευνας σε 13 ασθενείς και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 6 ασθενείς (Γράφημα 6.1).

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που τελικά συμμετείχαν στη μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.1, δείχνοντας ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων κατά την αρχική φάση ($P>0.05$). Στην ομάδα των NA, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα χαρακτηριστικά των ασθενών μετά την παρέμβαση ($P>0.05$). Εν αντιθέσει, ο δείκτης μάζας σώματος, το βάρος και ο δείκτης επάρκειας της αιμοκάθαρσης (Kt/V) βρέθηκαν να είναι σημαντικά αυξημένα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου μετά την παρέμβαση ($P<0.05$).

Τα δεδομένα των ασθενών όσον αφορά την λειτουργική ικανότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.2. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες στις μετρήσεις της αρχικής φάσης ($P>0.05$). Στους ασθενείς και των δύο ομάδων, σημειώθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στην απόδοση στις δοκιμασίες NSRI και STS-5, ($P<0.05$).

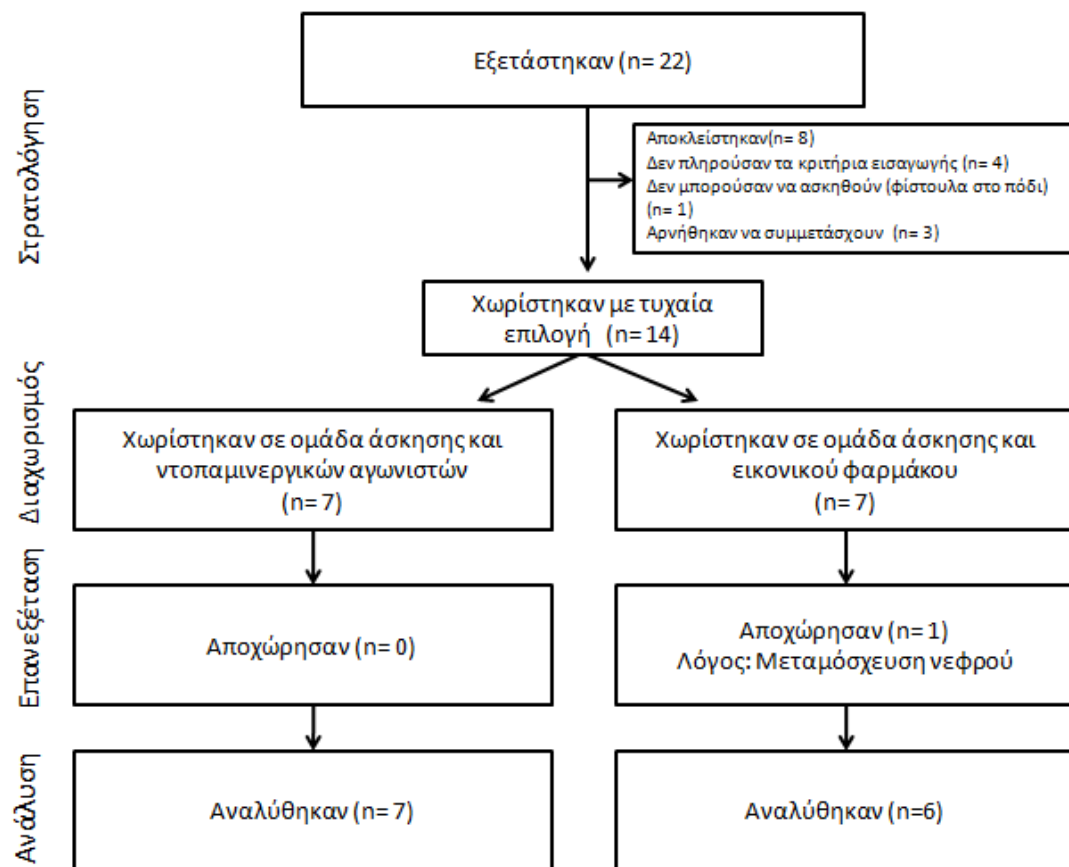
Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς των δύο ομάδων αναφορικά με τις μετρήσεις της αρχικής φάσης στην ποιότητα ζωής, στην ποιότητα του ύπνου, στα επίπεδα συμπτωμάτων κατάθλιψης και στα επίπεδα ημερήσιας υπνηλίας ($P>0.05$). Οι ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου βελτίωσαν σημαντικά την ποιότητα του ύπνου μετά την παρέμβαση ($P<0.05$), ενώ οι ασθενείς

της ομάδας των ΝΑ στο αντίστοιχο διάστημα βελτίωσαν σημαντικά το σωματικό και το πνευματικό σκέλος της ποιότητας ζωής όπως επίσης και το συνολικό σκορ στην ποιότητα ζωής, τα επίπεδα συμπτωμάτων κατάθλιψης και τα επίπεδα ημερήσιας υπνηλίας ($P < 0.05$). Το σκορ στην κλίμακα εκτίμησης της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του ΣΑΠ (IRLS score) βρέθηκε να είναι σημαντικά μειωμένο τόσο στην ομάδα των ΝΑ ($P = 0.026$) τόσο και στη ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P = 0.038$) (Πίνακας 6.3). Να σημειώσουμε ότι η μείωση η οποία παρουσιάστηκε στο σκορ του IRLS μετά την παρέμβαση δεν βρέθηκε να συσχετίζεται με την αντίστοιχη αύξηση που βρέθηκε στα επίπεδα του δείκτη της επάρκειας της αιμοκάθαρσης ($P > 0.05$).

Τα δεδομένα που προέκυψαν από την μέτρηση DEXA και την ανάλυση των εικόνων του αξονικού τομογράφου παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.4. Δεν βρεθήκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στις μετρήσεις της αρχικής φάσης ($P > 0.05$). Εν αντιθέσει με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, οι ασθενείς της ομάδας των ΝΑ μετά το τέλος της παρέμβασης παρουσίασαν σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα της περιοχής (εκτιμώμενη σε cm^2) της λιπώδους διήθησης στον μυ (EMCL) όπως και στο ποσοστό της λιπώδους διήθησης στον μυ και στην περιοχή του υποδόριου λίπους (SAT area), ενώ αύξησαν σημαντικά το ποσοστό του μυϊκού ιστού μέσα στον μυ ($P < 0.05$). Επιπλέον η διαφορά στην εγκάρσια διατομή του μυός και στην περιοχή του υποδόριου ιστού ανάμεσα στην αρχική και τελική φάση ανάμεσα στις δύο ομάδες βρέθηκε να διαφέρει στατιστικά σημαντικά ($P < 0.05$). Επίσης, το ποσοστό της λιπώδους διήθησης στο μυ μετά το τέλος της παρέμβασης βρέθηκε να είναι πλέον σημαντικά μειωμένο στους ασθενείς της ομάδας των ΝΑ εν συγκρίσει με τους ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου ($P < 0.05$). Τέλος, η συνολική ΑΣΜ βρέθηκε να είναι αυξημένη και στις δύο ομάδες, παρόλα αυτά οι βελτιώσεις που παρατηρήθηκαν δεν έφτασαν στατιστικά σημαντικά επίπεδα ($P > 0.05$).

Τέλος να αναφέρουμε ότι κανείς από τους συμμετέχοντες ασθενείς δεν παρουσίασε κάποια παρενέργεια ή φαινόμενα επιδείνωσης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ.

Γράφημα 6.2: Διαχωρισμός των ασθενών της μελέτης σε δύο ομάδες: ομάδα άσκησης και ντοπαμινεργικών αγωνιστών και ομάδα άσκησης και εικονικού φαρμάκου



Πίνακας 6.1: Παρουσίαση των χαρακτηριστικών των ασθενών κατανεμημένων με βάση την παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης

Μεταβλητή	Ομάδα NA	Ομάδα Placebo	Τιμή P
N	7	6	-
Γυναίκες/Αντρες	2/5	2/4	0.853 ^a
Ηλικία (έτη)	55.5±8.8	54.6±16.3	0.901
ΔΜΣ (Kg/m ²)	27.1±4.8	26.7±2.4	0.841
Kt/V	1.1±0.2	1.1±0.2	0.830
Έτη στην αιμοκάθαρση	3.6±2.2	4.1±1.2	0.621
ΠΜΓ	1.0±0.0	0.9±0.0	0.463
Αλβουμίνη (g/dL)	4.1±0.3	4.2±0.3	0.602
Φεριτίνη (ng/ml)	175.6±302.5	209.9±163.5	0.824
Σίδηρος (μg/dl)	44.8±26.2	63.8±36.7	0.374
Αιματοκρίτης	36.2±5.5	37.7±6.0	0.694
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	11.6±2.2	12.3±1.6	0.579
IRLS score	15.7±9.3	12±10.6	0.516
Ποσοστό υπέρτασης	3 (42%)	4 (66%)	0.391 ^a

Όλα τα δεδομένα είναι σε μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση. Συντομογραφίες: ΣΑΠ, Σύνδρομο των Ανήσυχων Ποδιών; NA, Ντοπαμινεργικοί Αγωνιστές; ΔΜΣ, δείκτης μάζας σώματος; Kt/V, επάρκεια της αιμοκάθαρσης; ΠΜΓ, περιφέρεια μέσης γοφών; ΠΚΑ, περιοδικές κινήσεις των άκρων; IRLS, International Restless Legs Syndrome severity scale- ερωτηματολόγιο της διεθνούς ομάδας μελέτης του ΣΑΠ για την αξιολόγηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του ΣΑΠ.

^a Για τις κατηγορηματικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση chi-square test

Πίνακας 6.2: Δεδομένα των ασθενών αναφορικά με τη λειτουργική ικανότητα κατανεμημένα με βάση την παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης

Μεταβλητή	Ομάδα NA	Ομάδα Placebo
STS- 5 (δευτ)		
Αρχικές Μετρήσεις	5.6±1.3	9.1±1.1
Τελικές Μετρήσεις	4.8±0.7†	6.8±0.6†
Μεταβολή	-2.3±1.0	-2.3±1.5
STS-60 (επαναλήψεις)		
Αρχικές Μετρήσεις	33.2±9.3	32.5±5.0
Τελικές Μετρήσεις	37.1±9.3	39±4.3
Μεταβολή	3.9±7.2	6.5±5.1
Φυσιολογική βάρδια(δευτ)		
Αρχικές Μετρήσεις	5.6±1.3	6.3±1.7
Τελικές Μετρήσεις	4.8±0.7	5.4±1.2
Μεταβολή	-0.8±1.0	-0.8±0.8
Γρήγορη Βάρδια(δευτ)		
Αρχικές Μετρήσεις	3.4±0.4	3.8±0.5
Τελικές Μετρήσεις	3.0±0.1	3.5±0.7
Μεταβολή	-0.3±0.4	-0.2±0.5
NSRI test (δευτ)		
Αρχικές Μετρήσεις	66.6±12.2	73.9±34.1
Τελικές Μετρήσεις	55.4±8.9†	64.4±29.9†
Μεταβολή	-11.2±11.6	-9.4±5.0

Όλα τα δεδομένα είναι σε μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση. Συντομογραφίες: ΣΑΠ, Σύνδρομο των Ανήσυχων Ποδιών; NA, Ντοπαμινεργικοί Αγωνιστές; STS-5, sit-to- stand test 5-επαναλήψεων; STS-60, sit-to- stand test 60 δευτερολέπτων; NSRI, δοκιμασία βάρδιας του νοσοκομείου του Βορείου Staffordshire

† Στατιστικά σημαντικές διαφορές εν συγκρίσει με την αντίστοιχη τιμή στην αρχική φάση

Πίνακας 6.3: Δεδομένα των ασθενών αναφορικά με τα επίπεδα συμπτωμάτων κατάθλιψης, την ημερήσια υπνηλία και την ποιότητα του ύπνου, κατανεμημένα με βάση την παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης

Μεταβλητή	Ομάδα NA	Ομάδα Placebo
Ημερολόγιο Ύπνου		
Αρχικές Μετρήσεις	6.33±5.3	7.1±3.7
Τελικές Μετρήσεις	5.33±3.5	3.3±1.6†
Μεταβολή	-1.0±3.4	-3.8±2.1
Κλίμακα Ημερήσιας Υπνηλίας		
Αρχικές Μετρήσεις	4.6±1.7	6.5±4.5
Τελικές Μετρήσεις	2.8±2.3†	3.8±2.1
Μεταβολή	-1.8±1.6	-2.6±3.0
Κλίμακα Κατάθλιψης Zung		
Αρχικές Μετρήσεις	36.1±6.1	39.1±7.7
Τελικές Μετρήσεις	28.5±4.1†	31.3±2.3
Μεταβολή	-8.0±5.7	-7.8±7.8
IRLS σκορ		
Αρχικές Μετρήσεις	15.3±10.1	12.0 ±10.6
Τελικές Μετρήσεις	6.6±8.8†	4.6±5.7†
Μεταβολή	-9.1±6.3	-7.3±6.4
SF-36 Πνευματική Κλίμακα		
Αρχικές Μετρήσεις	69.5±20.9	79.4 ±11.2
Τελικές Μετρήσεις	87.4±7.9†	87.0±5.7
Μεταβολή	17.8±14.4	4.6±13.7

Μεταβλητή	Ομάδα NA	Ομάδα Placebo
SF-36 Σωματική Κλίμακα		
Αρχικές Μετρήσεις	73.8±11.6	83.8 ±11.7
Τελικές Μετρήσεις	87.7±11.9†	85.0±11.5
Μεταβολή	13.8±7.2#	1.2±11.6
Συνολικό σκορ στο SF-36		
Αρχικές Μετρήσεις	73.4±13.9	83.0±10.6
Τελικές Μετρήσεις	90.0±8.8†	88.2±6.8
Μεταβολή	16.5±9.4	5.2±11.6

Όλα τα δεδομένα είναι σε μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση. Συντομογραφίες: ΣΑΠ, Σύνδρομο των Ανήσυχων Ποδιών; NA, Ντοπαμινεργικοί Αγωνιστές; IRLS, κλίμακα εκτίμησης της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του ΣΑΠ

Στατιστικά σημαντικές διαφορές εν συγκρίσει με την ομάδα του Placebo

† Στατιστικά σημαντικές διαφορές εν συγκρίσει με την αντίστοιχη τιμή στην αρχική φάση

Πίνακας 6.4: Παράμετροι σύστασης του σώματος και του μυός των ασθενών μέσω της μεθόδου DEXA και Αξονικού Τομογράφου αντίστοιχα, κατανεμημένες με βάση την παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης

Μεταβλητή	Ομάδα NA	Ομάδα Placebo
Συνολικό σωματικό λίπος (%)		
Αρχικές Μετρήσεις	28.4±6.7	24.3±3.2
Τελικές Μετρήσεις	29.9±9.8	24.4±2.7
Μεταβολή	1.5±4.1	0.1±0.6
Συνολική ΑΣΜ (Kg)		
Αρχικές Μετρήσεις	51.5±3.5	50.5±3.1
Τελικές Μετρήσεις	52.5±6.1	52.3±3.4
Μεταβολή	1.0±4.1	1.7±0.7
EMCL CSA (cm²)		
Αρχικές Μετρήσεις	16.5±8.5	13.1±3.0
Τελικές Μετρήσεις	7.7±1.2†	8.9±2.9
Μεταβολή	-8.7±8.1	-4.2±4.3
EMLC (%)		
Αρχικές Μετρήσεις	13.1±5.8	11.7±3.9
Τελικές Μετρήσεις	6.5±0.7†#	9.0±2.4
Μεταβολή	-6.6±6.4	-2.7±4.2
Μυϊκή CSA (cm²)		
Αρχικές Μετρήσεις	102.3±16.9	99.1±23.7
Τελικές Μετρήσεις	110.8±22.2	90.9±28.3
Μεταβολή	8.5±10.7#	-8.1±6.0
Μυϊκός ιστός (%)		
Αρχικές Μετρήσεις	85.1±4.7	86.2±2.9
Τελικές Μετρήσεις	91.8±1.9†	89.4±3.0

Μεταβολή	6.6±6.4	3.1±4.2
SAT CSA (cm²)		
Αρχικές Μετρήσεις	112.1±60.7	117.9 ±45.5
Τελικές Μετρήσεις	99.5±52.0 [†]	124.3±34.0
Μεταβολή	-12.5±10.7 [#]	6.4±19.0

Όλα τα δεδομένα είναι σε μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση. Συντομογραφίες: Ντοπαμινεργικοί Αγωνιστές; ΑΣΜ, Άλιπη σωματική μάζα; EMLC, extramyocellular lipids (fat infiltration- λιπώδης διήθηση); CSA, cross sectional area- εγκάρσια διατομή του μυός; SAT, subcutaneous adipose tissue- υποδόριος λιπώδης ιστός

[#] Στατιστικά σημαντικές διαφορές εν συγκρίσει με την ομάδα του Placebo

[†] Στατιστικά σημαντικές διαφορές εν συγκρίσει με την αντίστοιχη τιμή στην αρχική φάση

Συζήτηση

Εξ όσων γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη η οποία εξέτασε την επίδραση του συνδυασμού χρόνιας φαρμακευτικής αγωγής και άσκησης σε ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ. Το κυριότερο εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι ο συνδυασμός της αερόβιας προπόνησης με την ελάχιστη διαθέσιμη δόση του ντοπαμινεργικού αγωνιστή ροπινιρόλη μπορεί να προκαλέσει ευεργετικές προσαρμογές στον σκελετικό μυ ΑΚ ασθενών με ΣΑΠ, ενώ παράλληλα μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα του ΣΑΠ και να βελτιώσει σημαντικά τα επίπεδα ζωής των ασθενών.

Είναι καλά εξακριβωμένο ότι οι ΑΚ ασθενείς γενικά χαρακτηρίζονται από μυϊκή ατροφία και χαμηλά επίπεδα ΑΣΜ (13, 129, 133). Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζουν πρόσφατα δεδομένα μας στα οποία διαφάνηκε ότι οι ΑΚ που πάσχουν από ΣΑΠ παρουσιάζουν ακόμη μεγαλύτερα επίπεδα μυϊκής ατροφίας εν συγκρίσει με τους ΑΚ ασθενείς χωρίς ΣΑΠ (Κεφάλαιο 3). Παράλληλα, όπως έχουμε δείξει στο κεφάλαιο 5 της παρούσας διατριβής, η αερόβια άσκηση για 6 μήνες μπορεί να προκαλέσει αύξηση στην συνολική ΑΣΜ αλλά και να μειώσει σημαντικά τα επίπεδα της λιπώδους διήθησης στον σκελετικό μυ. Στην ίδια μελέτη, η μικρή δόση των ΝΑ βρέθηκε ικανή να διατηρήσει την ΑΣΜ ενώ αντίθετα οι ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο παρουσίασαν σημαντικές μειώσεις στην ΑΣΜ των ποδιών μετά το πέρας των 6 μηνών της παρέμβασης.

Στην παρούσα μελέτη βρήκαμε ότι ο συνδυασμός της χαμηλής δόσης ΝΑ (ροπινιρόλη) και της αερόβιας προπόνησης κατά τη διάρκεια της ΑΚ για 6 μήνες μπορεί να δράσει συνεργιστικά και να βελτιώσει ακόμη περισσότερο την σύσταση και το μέγεθος των σκελετικών μυών. Συγκεκριμένα το ποσοστό και η περιοχή της λιπώδους διήθησης στον μυ αλλά και η περιοχή του υποδόριου λίπους στον μυ βρέθηκαν να είναι σημαντικά μειωμένα μετά την παρέμβαση. Από την άλλη, η περιοχή και το ποσοστό της εγκάρσιας διατομής του μηρού βρέθηκαν να είναι σημαντικά αυξημένα μετά την παρέμβαση. Εν συμφωνία με το πιο πάνω εύρημα, στοιχεία αναφέρουν ότι τα επίπεδα της λιπώδους διήθησης στον σκελετικό μυ είναι

μειωμένα σε αθλητές αντοχής ενώ αντίθετα παρουσιάζονται αυξημένα σε άτομα που κάνουν καθιστική ζωή, διαβητικούς και παχύσαρκους (169).

Τα ευρήματα μας επίσης δείχνουν ότι οι ασθενείς του συνδυασμού άσκησης και εικονικού φαρμάκου δεν μπόρεσαν να βελτιώσουν σημαντικά τόσο στα μυϊκά αλλά και σωματικά χαρακτηριστικά (εξεταζόμενα με τον Αξονικό Τομογράφο και την μέθοδο DEXA αντίστοιχα) μετά την παρέμβαση. Συγκεκριμένα, και παρόλο που στις τελικές μετρήσεις τα επίπεδα της λιπώδους διήθησης στο μυ και της συνολικής ΑΣΜ παρουσιάστηκαν μειωμένα και αυξημένα αντίστοιχα εν συγκρίσει με τις αρχικές τιμές, αυτές οι αλλαγές δεν έφτασαν σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα. Επίσης, η πιο πάνω παρέμβαση δεν μπόρεσε να προκαλέσει σημαντική αύξηση στην εγκάρσια διατομή του μυός.

Να αναφέρουμε επίσης ότι το κλάσμα του ποσοστού της εγκάρσιας διατομής του μυός προς το ποσοστό της λιπώδους διήθησης στο μυ παρουσιάστηκε σημαντικά αυξημένο στην ομάδα του συνδυασμού άσκησης και ΝΑ, δείχνοντας την αλλαγή που επήλθε στην σύσταση του μυός με την εν λόγω παρέμβαση, και εν αντιθέσει με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου που οι πιο πάνω αλλαγές δεν έφτασαν σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα.

Εάν η αερόβια προπόνηση μπορεί από μόνη της σαν μονοθεραπεία να βελτιώσει την ΑΣΜ στους ΑΚ ασθενείς είναι ακόμη κάτι το αμφιλεγόμενο (174). Κάποια στοιχεία δείχνουν ότι η ΑΣΜ μπορεί να αυξηθεί (17) ή να παραμείνει αναλλοίωτη (175) μετά από αερόβια προπόνηση σε ΑΚ ασθενείς. Παρόλα αυτά θα πρέπει να τονίσουμε ότι οι έρευνες αυτές πραγματοποιήθηκαν χωρίς να λαμβάνεται υπόψη στην μεθοδολογία ο παράγοντας «ΣΑΠ». Η βελτίωση της ΑΣΜ στους ΑΚ ασθενείς είναι γεγονός μεγάλης κλινικής σημασίας αφού χαμηλά επίπεδα ή μειώσεις στα επίπεδα της ΑΣΜ έχουν συσχετιστεί μεταξύ άλλων και με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (176).

Ο πιθανός μηχανισμός με το οποίο οι ΝΑ μπορούν να αυξήσουν τον μυϊκό αναβολισμό και έτσι και την μυϊκή μάζα είναι ότι μπορούν να αυξήσουν την έκκριση Αυξητικής Ορμόνης (155), πιθανώς μέσω του ότι μπορούν να προκαλέσουν μείωση στην έκκριση της σωματοστατίνης (177). Από την άλλη, θεωρητικά, οι ΝΑ μπορούν

να προάγουν τον μυϊκό αναβολισμό με έμμεσο τρόπο, αφού είναι γνωστό ότι μπορούν να βελτιώσουν τον ύπνο στους ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ (21). Μέσα από την βιβλιογραφία μπορούμε να βρούμε σημαντικά στοιχεία τα οποία αναφέρουν ότι η έλλειψη ύπνου και ο διαταραγμένος ύπνος μπορεί να επιφέρει σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα αναβολικών ορμονών όπως η αυξητική ορμόνη αλλά και ο Ινσουλινο-εξαρτώμενος Αυξητικός Παράγοντας 1 (111, 112).

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι μετά το τέλος των παρεμβάσεων, οι ασθενείς της ομάδας των ΝΑ, παρουσίασαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα λιπώδους διήθησης στον μυ, εν συγκρίσει με τους ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Το πιο πάνω εύρημα χρίζει ιδιαίτερης κλινικής σημασίας αφού στοιχεία από μελέτες αναφέρουν ότι αυξημένα επίπεδα λιπώδους διήθησης στον μυ, αποτελούν ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη (164).

Ουσίες οι οποίες προάγουν τον αναβολισμό όπως η αυξητική ορμόνη (178) και η Ναδρολόνη (179) χρησιμοποιήθηκαν με επιτυχία ως θεραπεία με ή χωρίς άσκηση, για την αντιμετώπιση της μυϊκής ατροφίας και την αντιμετώπιση του μυϊκού καταβολισμού στους ΑΚ ασθενείς. Παρόλα αυτά, το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς αλλά και νεφρολόγοι ίσως να διστάζουν να χρησιμοποιήσουν τις πιο πάνω ουσίες [ακόμη και αν υπάρχουν ισχυρά στοιχεία αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους (180)], περιορίζει την συχνή εφαρμογή των πιο πάνω παρεμβάσεων (προσωπική εκτίμηση του συγγραφέα της διατριβής).

Λαμβάνοντας υπόψη τα πιο πάνω στοιχεία, εισηγούμαστε ότι η αερόβια προπόνηση σε συνδυασμό με τη χορήγηση της μικρής δόσης ΝΑ μπορεί να αποτελέσει μια πολλά υποσχόμενη και αποτελεσματική παρέμβαση αναφορικά με την αύξηση της μυϊκής μάζας και της μείωσης των επιπέδων του λιπώδους ιστού στον μυ των ασθενών με ουραιμικό ΣΑΠ.

Τόσο η θεραπεία με τον ΝΑ ροπινιρόλη (21, 25) αλλά και η αερόβια προπόνηση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης (19) μπορούν να επιφέρουν σημαντικές μειώσεις στην σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΠ. Είναι όμως ακόμη άγνωστο εάν ο συνδυασμός των πιο πάνω προσεγγίσεων μπορεί να επιφέρει ακόμη καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την αντιμετώπιση του ουραιμικού ΣΑΠ.

Βρήκαμε ότι ο συνδυασμός της μικρής δόσης NA και της αερόβιας προπόνησης μπορεί να βελτιώσει την σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΠ κατά 57%. Παρομοίως όμως ο συνδυασμός της αερόβιας προπόνησης με το εικονικό φάρμακο βρέθηκε να επιφέρει μειώσεις στην σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΠ της τάξεως του 61%. Τα πιο πάνω ευρήματα μας δείχνουν ότι η μικρή δόση της ροπινιρόλης δεν μπορεί να έχει κάποια συνεργιστική δράση με την αερόβια άσκηση έτσι ώστε να βελτιώσει ακόμη περισσότερο τα συμπτώματα του ΣΑΠ. Παρόλα αυτά οι μειώσεις στα συμπτώματα του ΣΑΠ που βρήκαμε με την προσέγγιση αυτή είναι μεγαλύτερη από την μείωση που αναφέρετε σε προηγούμενη μελέτη όπου η άσκηση χρησιμοποιήθηκε από μόνη της για την αντιμετώπιση του ουραιμικού ΣΑΠ και επέφερε μειώσεις της τάξεως του 42% (19). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης μας κάνουν να πιστεύουμε ότι η αερόβια προπόνηση είναι μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την αντιμετώπιση του ουραιμικού ΣΑΠ με ή χωρίς την ταυτόχρονη θεραπεία με NA. Επίσης μέσα από την παρόμοια μείωση των συμπτωμάτων που παρατηρήθηκε και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου επιβεβαιώνεται το γεγονός ότι στην θεραπεία του ΣΑΠ είναι πολύ ισχυρό και έντονο το placebo effect (172).

Η χρόνια θεραπεία με ντοπαμινεργικά φάρμακα μπορεί να επιφέρει κάποιες παρενέργειες ή/και φαινόμενα επιδείνωσης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, γνωστά και ως augmentation, τα οποία μερικές φορές πιθανόν και να οδηγήσουν και στην διακοπή της θεραπείας των ασθενών αυτών (95). Αυτός ήταν και ένας από τους κύριους λόγους για τους οποίους σχεδιάσαμε την παρούσα μελέτη έτσι ώστε να ερευνήσουμε ένα συνδυασμό μικρής δόσης NA μαζί με αερόβια προπόνηση για να μπορέσουμε έτσι να προτείνουμε μια ασφαλή και αποτελεσματική προσέγγιση για τη μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ. Πράγματι εκτός του ότι η πιο πάνω προσέγγιση ήταν αποτελεσματική, κανείς από τους ασθενείς που έλαβαν μέρος δεν εμφάνισε κάποια σοβαρή παρενέργεια ή φαινόμενο επιδείνωσης των συμπτωμάτων, γεγονός που μας δείχνει ότι η συγκεκριμένη παρέμβαση είναι ασφαλής και ανταποκρίνονται αρκετά ικανοποιητικά οι ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ.

Αν και τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι οι NA δεν μπόρεσαν να επιφέρουν περαιτέρω βελτιώσεις στα συμπτώματα του ΣΑΠ εν συγκρίσει με το εικονικό

φάρμακο όταν χορηγήθηκαν μαζί με αερόβια προπόνηση, θα ήταν πολύ ενδιαφέρον να δούμε στο μέλλον αν μεγαλύτερες δόσεις NA θα μπορούσαν να έχουν καλύτερα αποτελέσματα ή ακόμη και να επιφέρουν πλήρη εξάλειψη των συμπτωμάτων του ουραιμικού ΣΑΠ.

Είναι ευρέως γνωστό ότι η αερόβια προπόνηση μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τα επίπεδα λειτουργικής ικανότητας στους ΑΚ ασθενείς (26, 129), ενώ πρόσφατα δεδομένα από την ερευνητική μας ομάδα αναφέρουν ότι παρόμοιες βελτιώσεις στην λειτουργική ικανότητα μπορούν να έχουν μέσα από την συμμετοχή τους σε προγράμματα άσκησης και ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ (19). Από την άλλη, κάποια δεδομένα αναφέρουν ότι η χορήγηση NA μπορεί να βελτιώσει την φυσική κατάσταση σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (23).

Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι οι ασθενείς και των δύο ομάδων ανταποκρίθηκαν παρομοίως σε όλες τις δοκιμασίες λειτουργικής ικανότητας στα οποία υποβλήθηκαν. Το εύρημα αυτό μας υποδηλώνει ότι οι NA δεν μπορούν να προκαλέσουν ακόμη μεγαλύτερη βελτίωση στη λειτουργική ικανότητα των ασθενών απ'ότι μονάχα η αερόβια προπόνηση.

Το μη-εργογόνο αποτέλεσμα των NA στην παρούσα μελέτη ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι τον πληθυσμό μας αποτελούσαν ΑΚ με ΣΑΠ. Δεδομένα από μελέτες από ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ φανερώνουν μια δυσλειτουργία στο ντοπαμινεργικό σύστημα του εγκεφάλου η οποία εμπλέκετε στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου (48), ενώ επίσης οι ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ φαίνεται να παρουσιάζουν μειωμένη ανταπόκριση στα ντοπαμινεργικά φάρμακα εν σχέση με τους ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ (101). Έτσι βλέπουμε ότι η δόση των NA η οποία χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη ίσως να είναι πολύ μικρή για να μπορέσει να προκαλέσει κάποια σημαντική αύξηση στην λειτουργική ικανότητα των ασθενών.

Τόσο η ροπινιρόλη (61) και η αερόβια προπόνηση (19) μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΣΑΠ. Βρήκαμε ότι ο συνδυασμός των πιο πάνω προσεγγίσεων μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, ενώ οι βελτιώσεις καθρεφτίζονται τόσο στα σωματικά αλλά και στα πνευματικά σκέλη του ερωτηματολογίου της ποιότητας ζωής.

Εν αντιθέσει, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου μετά την παρέμβαση. Υποθέτουμε ότι αυτό ίσως να οφείλεται στο ότι οι ασθενείς της συγκεκριμένης ομάδας παρουσίασαν σχετικά υψηλές τιμές για ΑΚ ασθενείς στην ποιότητα ζωής και έτσι οι όποιες βελτιώσεις παρατηρήθηκαν μετά την παρέμβαση δεν μπόρεσαν να φτάσουν σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα.

Η θεραπεία με ροπινιρόλη έχει βρεθεί να βελτιώνει την ποιότητα του ύπνου τόσο σε ασθενείς με ουραιμικό (21) όσο και εκείνους με πρωτογενές ΣΑΠ (181). Παρομοίως, η αερόβια προπόνηση βρέθηκε να μπορεί και αυτή με τη σειρά της να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα του ύπνου σε ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ (19). Εν αντιθέσει με την αρχική μας υπόθεση, βρήκαμε ότι οι ασθενείς της ομάδας του συνδυασμού της άσκησης και των ΝΑ απέτυχε να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα του ύπνου, ενώ αντίθετα οι ασθενείς της ομάδας της άσκησης και του εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν σημαντικές βελτιώσεις. Υποθέτουμε ότι η μη-σημαντικές διαφορές που βρέθηκαν στην ομάδα των ΝΑ ίσως να οφείλονται στο μικρό δείγμα ασθενών που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη.

Η κατάθλιψη και η ημερήσια υπνηλία είναι κοινά χαρακτηριστικά τόσο στους ασθενείς με πρωτογενές (85, 139) αλλά και με ουραιμικό ΣΑΠ (6, 70). Η θεραπεία με ΝΑ (182) αλλά και με την αερόβια προπόνηση φαίνεται να βελτιώνει σημαντικά τα επίπεδα κατάθλιψης και το άγχος (19). Παρόλα αυτά η ημερήσια υπνηλία (εκτιμώμενη με την κλίμακα του Epworth) συνήθως μένει ανεπηρέαστη από την θεραπεία με ροπινιρόλη στους ασθενείς με πρωτογενές ΣΑΠ (25) όπως επίσης και από την αερόβια προπόνηση σε ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ (19). Παρατηρήσαμε ότι ο συνδυασμός της αερόβιας προπόνησης και της μικρής δόσης της ροπινιρόλης μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τόσο τα επίπεδα των συμπτωμάτων κατάθλιψης αλλά και την ημερήσια υπνηλία σε ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ, παρέχοντας νέα δεδομένα στον χώρο του συνδρόμου.

Η εκτίμηση της ποιότητας του ύπνου πραγματοποιήθηκε μέσω ενός ειδικού ερωτηματολογίου και όχι με την εγκυρότερη μέθοδο αυτή της ολονύχτιας πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου. Μια τέτοια μέτρηση θα μπορούσε να μας παρέχει πιο έγκυρες μετρήσεις τόσο για την ποιότητα του ύπνου αλλά και για την

ποσότητα του ύπνου. Επίσης θα μας παρείχε την δυνατότητα να εκτιμήσουμε τον δείκτη των Περιοδικών Κινήσεων των Άκρων κατά τον ύπνο, ο οποίος δείκτης αποτελεί τόσο υποστηρικτικό στοιχείο διάγνωσης του ΣΑΠ αλλά και δείκτης εκτίμησης της σοβαρότητας του συνδρόμου.

Εφόσον ένας από τους κύριους στόχους της παρούσας μελέτης ήταν να ερευνήσουμε την επίδραση μερικώς φαρμακολογικά-εξαρτημένων παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση του ουραιμικού ΣΑΠ έτσι ώστε να αποφύγουμε τα φαινόμενα επιδείνωσης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ, η δόση της ροπινιρόλης που χρησιμοποιήθηκε ήταν η μικρότερη η οποία προτείνεται από την βιβλιογραφία για τη θεραπεία του ΣΑΠ (25).

Τέλος, δεν μετρήσαμε τα επίπεδα αναβολικών ορμονών όπως η Αυξητική ορμόνη και ο ινσουλινο-εξαρτώμενος αυξητικός παράγοντας 1, μετρήσεις που θα μας ήταν χρήσιμες ώστε να έχουμε μια καλύτερη εικόνα για τους μηχανισμούς με τους οποίους μπόρεσαν οι ΝΑ να επιδράσουν στον σκελετικό μυ και να προκαλέσουν αναβολισμό.

Εν κατακλείδι, η συγκεκριμένη μελέτη παρέχει καινούργια στοιχεία αναφορικά με τις χρόνιες παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση του ουραιμικού ΣΑΠ. Είδαμε ότι ο συνδυασμός της αερόβιας άσκησης και της μικρής δόσης του ντοπαμινεργικού αγωνιστή ροπινιρόλη διάρκειας 6 μηνών μπορεί να θεωρηθεί ως μια πολύ αποτελεσματική και ασφαλής προσέγγιση για τη μείωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου, ενώ παράλληλα μπορεί να προκαλέσει σημαντικές προσαρμογές στον σκελετικό μυ και την ποιότητα ζωής των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με ΣΑΠ. Τα ευρήματα της παρούσας έρευνας μπορούν να αποτελέσουν τη βάση για μελλοντικές έρευνες οι οποίες θα χρησιμοποιήσουν μεγαλύτερο δείγμα για να έχουμε μια πιο ακριβή εικόνα σχετικά με τα αποτελέσματα του συνδυασμού φαρμακολογικών και μη-φαρμακολογικών προσεγγίσεων στον χώρο του ΣΑΠ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα διατριβή έγινε μια σημαντική προσπάθεια για την εξεύρεση εναλλακτικών μη-φαρμακολογικών ή μερικώς φαρμακολογικά-εξαρτημένων προσεγγίσεων θεραπείας για τα συμπτώματα του ουραιμικού ΣΑΠ. Επίσης εξετάστηκε η επίδραση αυτών των προσεγγίσεων και σε παράγοντες που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής των ασθενών όπως η λειτουργική ικανότητα, η ποιότητα του ύπνου και η μυϊκή και σωματική μάζα και σύσταση, παράγοντες οι οποίοι δεν έχουν ερευνηθεί στον χώρο του συνδρόμου (πρωτογενούς και ουραιμικής αιτιολογίας ΣΑΠ).

Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διατριβή θεωρείται αξιόπιστη και σύγχρονη και ενισχύει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων μας. Για την όσο το δυνατό καλύτερη υλοποίηση του συγκεκριμένου έργου, στην ερευνητική μας ομάδα συμμετείχαν επιστήμονες από όλους τους τομείς οι οποίοι εμπλέκονται στην διατριβή (Νεφρολογία, Νευρολογία, Κλινική Εργοφυσιολογία, Ακτινολογία).

Στην αρχική φάση της παρούσας διδακτορικής διατριβής εξετάστηκαν πιθανές διαφορές μεταξύ ΑΚ ασθενών που πάσχουν από ΣΑΠ και ΑΚ ασθενών χωρίς ΣΑΠ σε παραμέτρους όπως η λειτουργική ικανότητα, η ολική σωματική σύσταση και το μέγεθος και η σύσταση των μυών του μηρού αλλά και σε ψυχολογικούς-πνευματικούς παράγοντες όπως η αντιλαμβανόμενη ποιότητα ζωής, η ημερήσια υπνηλία, τα επίπεδα των συμπτωμάτων κατάθλιψης όπως επίσης και η ποιότητα του ύπνου. Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι το ΣΑΠ στους ΑΚ ασθενείς επιφέρει ακόμη μεγαλύτερες μειώσεις σε παραμέτρους που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής, αυξάνει τα επίπεδα των συμπτωμάτων κατάθλιψης αλλά και επιφέρει ακόμη πιο χαμηλή ποιότητα του ύπνου, επιβεβαιώνοντας προηγούμενα δεδομένα ερευνών που αναφέρονται στην βιβλιογραφία.

Παράλληλα, δείξαμε ότι οι ΑΚ ασθενείς με ΣΑΠ παρουσιάζουν μεγαλύτερα επίπεδα μυϊκής ατροφίας από τους ΑΚ ασθενείς χωρίς ΣΑΠ, εύρημα το οποίο υποθέτουμε ότι οφείλεται στην αρνητική επίδραση που έχει το ΣΑΠ στον ύπνο του ασθενή. Αντίθετα, και για πρώτη φορά, βρήκαμε ότι παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με την σωματική κατάσταση των ασθενών όπως η λειτουργική ικανότητα, η σωματική και

μυϊκή σύσταση αλλά και οι κλίμακες που σχετίζονται με σωματικούς παράγοντες της ποιότητας ζωής, δεν διαφέρουν σημαντικά στους ασθενείς με ή χωρίς ΣΑΠ. Έτσι γίνεται αντιληπτό ότι τουλάχιστον στο ουραιμικό ΣΑΠ, το σύνδρομο δεν επηρεάζει σημαντικά και σε βαθμό που να ξεπερνά την επίδραση της ουραιμίας και της αιμοκάθαρσης στους σωματικούς παράγοντες της ποιότητας ζωής των ασθενών αλλά και στην σωματική σύσταση, στην λειτουργική ικανότητα και σύσταση των μυών του μηρού. Αρνητική επίδραση βρέθηκε μόνο στο μέγεθος των μυών του μηρού δείχνοντας έτσι μεγαλύτερα επίπεδα ατροφίας. Θα πρέπει λοιπόν τόσο οι νεφρολόγοι αλλά και γενικά οι επιστήμονες που ασχολούνται με χρόνια πάσχοντες να λαμβάνουν υπόψη τον παράγοντα ΣΑΠ τόσο γιατί μπορεί να επηρεάσει πολλές παραμέτρους αλλά και γιατί έχει μεγάλη κλινική σημασία.

Στην συνέχεια άρχισε μια προσπάθεια για την εξέταση κάποιων νέων προσεγγίσεων (φαρμακολογικών και ελαφρώς φαρμακολογικά-εξαρτωμένων) για τη μείωση των συμπτωμάτων του ΣΑΠ αλλά και για βελτίωση της ευρωστίας και της ποιότητας ζωής των ΑΚ ασθενών που πάσχουν από ΣΑΠ.

Αρχικά εξετάσαμε την επίδραση της οξείας αερόβιας άσκησης (ήπιας και έντονης έντασης) κατά τη διάρκεια της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης σε ένα κινητικό σύμπτωμα του συνδρόμου, τις Περιοδικές Κινήσεις των Άκρων (ΠΚΑ). Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι αυτή η μορφή οξείας άσκησης είναι πολύ αποτελεσματική στην μείωση των ΠΚΑ ανά ώρα της αιμοκάθαρσης. Με βάση τα ευρήματά μας προτείνουμε αυτήν την προσέγγιση σαν ένα μέσο καταπράυνσης τουλάχιστον των κινητικών συμπτωμάτων του ΣΑΠ αφού η οξεία άσκηση (ανεξαρτήτου έντασης) μπορεί να μειώσει την κινητική ανησυχία που συχνά παρουσιάζεται στους ΑΚ ασθενείς που πάσχουν από ΣΑΠ.

Στην συνέχεια έγινε μια προσπάθεια να εξετάσουμε την επίδραση χρόνιων παρεμβάσεων (φαρμακολογικών και μη) στα συμπτώματα του ΣΑΠ και στην ευρωστία των ΑΚ ασθενών με ΣΑΠ. Σαν μη-φαρμακολογική προσέγγιση επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε την αερόβια άσκηση με ποδήλατο κατά τη διάρκεια των συνεδριών της αιμοκάθαρσης. Σαν φαρμακολογική προσέγγιση επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε το σκεύασμα ΝΑ που περιέχει την ουσία ροπινιρόλη (Adartrel,

0.25mg/day) το οποίο έχει βρεθεί να μειώνει τα συμπτώματα του ΣΑΠ στον συγκεκριμένο πληθυσμό (21) και αφού η συγκεκριμένη ουσία μεταβολίζεται στο ήπαρ και όχι στα νεφρά όπως άλλα σκευάσματα ΝΑ. Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι τόσο η αερόβια προπόνηση όσο και η θεραπεία με την ροπινιρόλη είναι αποτελεσματικές και ασφαλείς προσεγγίσεις για την μείωση των συμπτωμάτων του ουραιμικού ΣΑΠ, βελτιώνοντας παράλληλα και τα επίπεδα ποιότητας ζωής των ασθενών. Παρόλα αυτά μόνο η αερόβια προπόνηση βρέθηκε να έχει την δυνατότητα να επιφέρει σημαντικές βελτιώσεις στη φυσική κατάσταση (λειτουργική ικανότητα) και να μειώσει σημαντικά τα επίπεδα της λιπώδους διήθησης στον σκελετικό μυ ενώ παράλληλα μπορεί να επιφέρει σημαντικές αυξήσεις στην άλιπη σωματική μάζα (ΑΣΜ) των ασθενών. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και το εύρημα μας ότι οι ασθενείς της ομάδας που ελάμβαναν τα σκευάσματα των ντοπαμινεργικών αγωνιστών μπόρεσαν να διατηρήσουν τουλάχιστον την μυϊκή τους μάζα ενώ αντίθετα οι ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν μια σημαντική μείωση της ΑΣΜ των κάτω άκρων αλλά και αυξήθηκε ακόμη περισσότερο η σοβαρότητα των συμπτωμάτων κατάθλιψης σε αυτούς.

Στο τελευταίο μέρος της παρούσας διατριβής εξετάσαμε την επίδραση του συνδυασμού της αερόβιας προπόνησης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης και της χορήγησης ΝΑ στα συμπτώματα του ΣΑΠ και στην ευρωστία των ΑΚ ασθενών που πάσχουν από ΣΑΠ. Με αυτόν τον τρόπο θα μπορούσαμε να εξετάσουμε εάν οι δύο πιο πάνω προσεγγίσεις μπορούν να έχουν μια συνεργιστική δράση παρέχοντας στους ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ ακόμη πιο ευεργετικά αποτελέσματα εν συγκρίσει με την χρήση τους ως μονοθεραπείες.

Τα αποτελέσματα ήταν πολύ ενθαρρυντικά αφού εκτός από την σημαντική μείωση που επήλθε στην σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΠ και την βελτίωση στα επίπεδα της ποιότητας ζωής μέσω της πιο πάνω προσέγγισης, οι ασθενείς μας παρουσίασαν σημαντικές προσαρμογές σε ότι αφορά τον σκελετικό μυ. Συγκεκριμένα βρήκαμε ότι οι ασθενείς μας αύξησαν το ποσοστό του καθαυτού μυϊκού ιστού μέσα στον μυ ενώ παράλληλα μείωσαν σημαντικά την λιπώδη διήθηση και την περιοχή του υποδόριου λίπους. Παρόλα αυτά παρόμοιες βελτιώσεις αλλά σε μικρότερη κλίμακα αναφορικά με την σοβαρότητα των

συμπτωμάτων του ΣΑΠ αλλά και την λειτουργική κατάσταση, υπήρχαν και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το γεγονός αυτό μας κάνει να πιστεύουμε ότι η δόση ΝΑ που παρείχαμε στους ΑΚ ασθενείς δεν ήταν αρκετή για να έχει κάποια συνεργιστική δράση με την αερόβια προπόνηση έτσι ώστε να έχουμε και περεταίρω βελτίωση στα συμπτώματα του ΣΑΠ και στα επίπεδα λειτουργικής κατάστασης. Υποθέτουμε όμως ότι λόγω του ότι γενικά οι ασθενείς με ΣΑΠ χαρακτηρίζονται από ντοπαμινεργική δυσλειτουργία ενώ παράλληλα οι ασθενείς με ουραιμικό ΣΑΠ χαρακτηρίζονται και από μειωμένη ανταπόκριση στα ντοπαμινεργικά φάρμακα, ίσως να χρειάζεται μια πιο μεγάλη δόση των ουσιών αυτών για να μπορέσουμε να έχουμε πιο ευεργετικά αποτελέσματα. Παρότι αυτό εγκυμονεί κινδύνους επιδείνωσης των συμπτωμάτων σε κάποιους ασθενείς, αξίζει να διερευνηθεί περαιτέρω.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Μέσα από τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής προστίθενται σημαντικά δεδομένα στην κατανόηση του ουραιμικού ΣΑΠ. Το ουραιμικό ΣΑΠ παρόλο τον μεγάλο επιπολασμό του δεν έχει μέχρι τώρα διερευνηθεί εις βάθος τόσο για την εξακρίβωση των συνεπειών και της κλινικής εικόνας του συνδρόμου όσο και για προσεγγίσεις θεραπείας του, τόσο φαρμακολογικές όσο και μη-φαρμακολογικές.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή παρουσιάζει νέα δεδομένα σε ότι αφορά την επίδραση και τα κλινικά χαρακτηριστικά του ουραιμικού ΣΑΠ στοχεύοντας στο κομμάτι της σωματικής κατάστασης και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Προτείνουμε λοιπόν στους νεφρολόγους και στους ερευνητές οι οποίοι εξετάζουν παραμέτρους ποιότητας ζωής στους ΑΚ ασθενείς, να λαμβάνουν σοβαρά υπόψη τους τον παράγοντα ΣΑΠ αφού όπως είδαμε επηρεάζει σημαντικά τον παράγοντα αντιλαμβανόμενη ποιότητα ζωής αλλά και από ότι φαίνεται επηρεάζει και τα επίπεδα μυϊκής ατροφίας.

Επίσης προτείνει την αερόβια άσκηση ως μια ασφαλή και αποτελεσματική προσέγγιση για τα συμπτώματα του ΣΑΠ αλλά και για τη βελτίωση της ευρωστίας των ασθενών με ουραιμικό ΣΑΠ. Είναι πολύ σημαντικό ότι ακόμη και η εφαρμογή ενός μεμονωμένης συνεδρίας αερόβιας άσκησης μπορεί να μειώσει σημαντικά τα κινητικά τουλάχιστον συμπτώματα του ΣΑΠ, ενώ η χρόνια άσκηση επιφέρει παράλληλα ευεργετικά αποτελέσματα τόσο στην σωματική κατάσταση αλλά και ευρύτερα στην ποιότητα ζωής των συγκεκριμένων ασθενών. Από την άλλη παρουσιάζουμε για πρώτη φορά στοιχεία αναφορικά με την πιθανή ευεργετική δράση των ντοπαμινεργικών αγωνιστών στην σωματική κατάσταση των ασθενών με ουραιμικό ΣΑΠ, εύρημα ιδιαίτερα σημαντικό αφού ο συγκεκριμένος πληθυσμός χαρακτηρίζεται από σημαντικές αλλοιώσεις στην μυϊκή μάζα και λειτουργική ικανότητα.

Πιστεύουμε ότι τα ευρήματα της παρούσας διατριβής παρέχουν σημαντικά στοιχεία για το ουραιμικό ΣΑΠ, τα οποία θα μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν από την ιατρική

και επιστημονική κοινότητα κατάλληλα έτσι ώστε να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής και η ποιότητα νοσηλείας των ΑΚ ασθενών που πάσχουν από τον εν λόγω σύνδρομο.

Η άσκηση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης είναι πλέον ευρέως αποδεχτό ότι επιφέρει πολλές και σημαντικές ευεργετικές προσαρμογές στην υγεία και στα επίπεδα ζωής των ασθενών. Μέσα από τα αποτελέσματα της διατριβής μας είδαμε ότι η άσκηση μπορεί να βελτιώσει και τα συμπτώματα του ΣΑΠ, το οποίο ταλαιπωρεί ένα σημαντικό κομμάτι του εν λόγω πληθυσμού. Προτείνουμε ανεπιφύλακτα την εφαρμογή παρομοίων προγραμμάτων άσκησης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Ευελπιστούμε πως κάποτε η άσκηση θα είναι μέρος της θεραπείας των ασθενών αυτών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-19.
2. Roberts CK, Barnard RJ. Effects of exercise and diet on chronic disease. *J Appl Physiol* 2005;98:3-30.
3. Larsson BW, Kadi F, Ulfberg J, Aulin KP. Skeletal muscle morphology in patients with restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2007;58:133-7.
4. Garcia-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J, Berger K. Epidemiology of restless legs syndrome: the current status. *Sleep Med Rev* 2006;10:153-67.
5. Parker KP. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Med Rev* 2003;7:131-43.
6. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:571-7.
7. Kawauchi A, Inoue Y, Hashimoto T, Tachibana N, Shirakawa S, Mizutani Y, et al. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: health-related quality of life and laboratory data analysis. *Clin Nephrol* 2006;66:440-6.
8. Rijsman RM, de Weerd AW, Stam CJ, Kerkhof GA, Rosman JB. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2004;9:353-61.
9. Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, Fink NE, Powe NR, Meyer KB. Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis* 2004;43:900-9.
10. Nomura T, Inoue Y, Kusumi M, Uemura Y, Nakashima K. Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. *Mov Disord* 2008;23:2363-9.
11. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:372-8.
12. Esteves AM, de Mello MT, Pradella-Hallinan M, Tufik S. Effect of acute and chronic physical exercise on patients with periodic leg movements. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:237-42.
13. Sakkas GK, Ball D, Mercer TH, Sargeant AJ, Tolfrey K, Naish PF. Atrophy of non-locomotor muscle in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2074-81.
14. Johansen KL, Shubert T, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun JA. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int* 2003;63:291-7.
15. Painter P, Messer-Rehak D, Hanson P, Zimmerman SW, Glass NR. Exercise capacity in hemodialysis, CAPD, and renal transplant patients. *Nephron* 1986;42:47-51.
16. Koufaki P, Mercer T. Assessment and monitoring of physical function for people with CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009;16:410-9.

17. Sakkas GK, Sargeant AJ, Mercer TH, Ball D, Koufaki P, Karatzaferi C, et al. Changes in muscle morphology in dialysis patients after 6 months of aerobic exercise training. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1854-61.
18. Aukerman MM, Aukerman D, Bayard M, Tudiver F, Thorp L, Bailey B. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2006;19:487-93.
19. Sakkas GK, Hadjigeorgiou GM, Karatzaferi C, Maridaki MD, Giannaki CD, Mertens PR, et al. Intradialytic aerobic exercise training ameliorates symptoms of restless legs syndrome and improves functional capacity in patients on hemodialysis: a pilot study. *Asaio J* 2008;54:185-90.
20. Walters AS, Ondo WG, Dreykluft T, Grunstein R, Lee D, Sethi K. Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. *TREAT RLS 2: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. Mov Disord* 2004;19:1414-23.
21. Pellicchia MT, Vitale C, Sabatini M, Longo K, Amboni M, Bonavita V, et al. Ropinirole as a treatment of restless legs syndrome in patients on chronic hemodialysis: an open randomized crossover trial versus levodopa sustained release. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:178-81.
22. Lou JS, Kearns G, Benice T, Oken B, Sexton G, Nutt J. Levodopa improves physical fatigue in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mov Disord* 2003;18:1108-14.
23. Roelands B, Hasegawa H, Watson P, Piacentini MF, Buyse L, De Schutter G, et al. The effects of acute dopamine reuptake inhibition on performance. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:879-85.
24. Garcia-Borreguero D, Allen RP, Benes H, Earley C, Happe S, Hogl B, et al. Augmentation as a treatment complication of restless legs syndrome: Concept and management. *Mov Disord* 2007;22:S476-S84.
25. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008;23:2267-302.
26. Johansen KL. Exercise and chronic kidney disease: current recommendations. *Sports Med* 2005;35:485-99.
27. Mucsi I, Molnar MZ, Rethelyi J, Vamos E, Csepanyi G, Tompa G, et al. Sleep disorders and illness intrusiveness in patients on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1815-22.
28. Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchietti DL, Silber MH. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 2004;27:560-83.
29. von Spiczak S, Whone AL, Hammers A, Asselin MC, Turkheimer F, Tings T, et al. The role of opioids in restless legs syndrome: an [11C]diprenorphine PET study. *Brain* 2005;128:906-17.
30. Walters AS, Ondo WG, Zhu W, Le W. Does the endogenous opiate system play a role in the Restless Legs Syndrome? A pilot post-mortem study. *J Neurol Sci* 2009;279:62-5.
31. Zucconi M, Manconi M, Ferini Strambi L. Aetiopathogenesis of restless legs syndrome. *Neurol Sci* 2007;28 Suppl 1:S47-52.

32. Allen R, Becker PM, Bogan R, Schmidt M, Kushida CA, Fry JM, et al. Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep* 2004;27:907-14.
33. Garcia-Borreguero D, Grunstein R, Sridhar G, Dreykluft T, Montagna P, Dom R, et al. A 52-week open-label study of the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007;8:742-52.
34. Samuels ER, Hou RH, Langley RW, Szabadi E, Bradshaw CM. Comparison of pramipexole and amisulpride on alertness, autonomic and endocrine functions in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;187:498-510.
35. Perl J, Unruh ML, Chan CT. Sleep disorders in end-stage renal disease: 'Markers of inadequate dialysis'? *Kidney Int* 2006;70:1687-93.
36. Koch BC, Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Ter Wee PM. Circadian sleep-wake rhythm disturbances in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2009.
37. Michaud M, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15:289-93.
38. Ekbom K. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand* 1945;158(suppl):1-122.
39. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000;23:597-602.
40. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-5.
41. American Sleep Disorders Association. In: International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual Rochester, MN American Sleep Disorders Association 1997:1-401.
42. ASDA. The international classification of sleep disorders. 2nd ed: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Sleep Disorders Association 2005.
43. Iber C, Ancoli-Israel S, Cheesson A, Quan S, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications. 1st Ed: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine 2007.
44. Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med* 2006;7:175-83.
45. Wetter TC, Stiasny K, Kohnen R, Oertel WH, Trenkwalder C. Polysomnographic sleep measures in patients with uremic and idiopathic restless legs syndrome. *Mov Disord* 1998;13:820-4.
46. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1052-60.
47. Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000;1:11-9.

48. Allen RP. Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome. *Am J Med* 2007;120:S13-21.
49. Trenkwalder C, Hogl B, Winkelmann J. Recent advances in the diagnosis, genetics and treatment of restless legs syndrome. *J Neurol* 2009;256:539-53.
50. Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2006;5:878-86.
51. Trenkwalder C, Paulus W. Why do restless legs occur at rest?--pathophysiology of neuronal structures in RLS. *Neurophysiology of RLS (part 2). Clin Neurophysiol* 2004;115:1975-88.
52. Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22:S440-S8.
53. Cervenka S, Palhagen SE, Comley RA, Panagiotidis G, Cselenyi Z, Matthews JC, et al. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain* 2006;129:2017-28.
54. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54:1698-700.
55. Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res* 2005;14:43-7.
56. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO study). *Am J Kidney Dis* 1999;34:1089-95.
57. Roger SD, Harris DC, Stewart JH. Possible relation between restless legs and anaemia in renal dialysis patients. *Lancet* 1991;337:1551.
58. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P, Monk RD. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 2004;43:663-70.
59. Novak M, Mendelssohn D, Shapiro CM, Mucsi I. Diagnosis and management of sleep apnea syndrome and restless legs syndrome in dialysis patients. *Semin Dial* 2006;19:210-6.
60. Winkelmann JW. Considering the causes of RLS. *Eur J Neurol* 2006;13 Suppl 3:8-14.
61. Montplaisir J, Karrasch J, Haan J, Volc D. Ropinirole is effective in the long-term management of restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *Mov Disord* 2006;21:1627-35.
62. Trenkwalder C. The weight of evidence for ropinirole in restless legs syndrome. *Eur J Neurol* 2006;13 Suppl 3:21-30.
63. San Pedro EC, Mountz JM, Mountz JD, Liu HG, Katholi CR, Deutsch G. Familial painful restless legs syndrome correlates with pain dependent variation of blood flow to the caudate, thalamus, and anterior cingulate gyrus. *J Rheumatol* 1998;25:2270-5.
64. Etgen T, Draganski B, Ilg C, Schroder M, Geisler P, Hajak G, et al. Bilateral thalamic gray matter changes in patients with restless legs syndrome. *Neuroimage* 2005;24:1242-7.

65. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:639-45.
66. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, Fry JM, Kataria V, Wagner M, et al. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord* 2001;16:1105-9.
67. Walters AS, Wagner ML, Hening WA, Grasing K, Mills R, Chokroverty S, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993;16:327-32.
68. Azar SA, Hatefi R, Talebi M. Evaluation of effect of renal transplantation in treatment of restless legs syndrome. *Transplant Proc* 2007;39:1132-3.
69. Kavanagh D, Siddiqui S, Geddes CC. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:763-71.
70. Gigli GL, Adorati M, Dolso P, Piani A, Valente M, Brotini S, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med* 2004;5:309-15.
71. Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hillebrand GF, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998;31:324-8.
72. Siddiqui S, Kavanagh D, Traynor J, Mak M, Deighan C, Geddes C. Risk factors for restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2005;101:c155-60.
73. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995;10:634-42.
74. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lesperance P, Gosselin A, Rompre P, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998;13:324-9.
75. Michaud M, Lavigne G, Desautels A, Poirier G, Montplaisir J. Effects of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2002;17:112-5.
76. Berger K, Kurth T. RLS epidemiology--frequencies, risk factors and methods in population studies. *Mov Disord* 2007;22 Suppl 18:S420-3.
77. Happe S, Vennemann M, Evers S, Berger K. Treatment wish of individuals with known and unknown restless legs syndrome in the community. *J Neurol* 2008;255:1365-71.
78. Tison F, Crochard A, Leger D, Bouee S, Lainey E, El Hasnaoui A. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology* 2005;65:239-46.
79. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003;61:1562-9.
80. Hadjigeorgiou GM, Stefanidis I, Dardiotis E, Aggellakis K, Sakkas GK, Xiromerisiou G, et al. Low RLS prevalence and awareness in central Greece: an epidemiological survey. *Eur J Neurol* 2007;14:1275-80.
81. Nomura T, Inoue W, Kusumi M, Oka Y, Nakashima K. Email-based epidemiological surveys on restless legs syndrome in Japan. *Sleep Biol Rhythms* 2008;6:139-45.
82. Murtagh FE, Addington-Hall J, Higginson IJ. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007;14:82-99.

83. Takaki J, Nishi T, Nangaku M, Shimoyama H, Inada T, Matsuyama N, et al. Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:833-9.
84. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004;5:237-46.
85. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286-92.
86. Abetz L, Allen R, Follet A, Washburn T, Earley C, Kirsch J, et al. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther* 2004;26:925-35.
87. Kushida CA. Clinical presentation, diagnosis, and quality of life issues in restless legs syndrome. *Am J Med* 2007;120:S4-S12.
88. Sakkas GK, Gourgoulis KI, Karatzaferi C, Liakopoulos V, Maridaki MD, Pastaka C, et al. Haemodialysis patients with sleep apnoea syndrome experience increased central adiposity and altered muscular composition and functionality. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:336-44.
89. Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord* 2002;17:1072-6.
90. Beecroft JM, Zaltzman J, Prasad GV, Meliton G, Hanly PJ. Improvement of periodic limb movements following kidney transplantation. *Nephron Clin Pract* 2008;109:c133-9.
91. Merlino G, Lorenzini S, Gigli GL, Romano G, Montanaro D, Moro A, et al. A case-control study on restless legs syndrome in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Mov Disord*.
92. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-13.
93. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39-46.
94. Dupuy D, Lesbre JP, Gerard P, Andrejak M, Godefroy O. Valvular heart disease in patients with Parkinson's disease treated with pergolide. Course following treatment modifications. *J Neurol* 2008;255:1045-8.
95. Baker WL, White CM, Coleman CI. Effect of nonergot dopamine agonists on symptoms of restless legs syndrome. *Ann Fam Med* 2008;6:253-62.
96. Molnar MZ, Novak M, Mucsi I. Management of restless legs syndrome in patients on dialysis. *Drugs* 2006;66:607-24.
97. Sandyk R, Bernick C, Lee SM, Stern LZ, Iacono RP, Bamford CR. L-dopa in uremic patients with the restless legs syndrome. *Int J Neurosci* 1987;35:233-5.
98. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher T, Wetter T, Schwarz J, Kohnen R, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995;18:681-8.
99. Walker SL, Fine A, Kryger MH. L-DOPA/carbidopa for nocturnal movement disorders in uremia. *Sleep* 1996;19:214-8.

100. Miranda M, Kagi M, Fabres L, Aguilera L, Alvo M, Elgueta L, et al. Pramipexole for the treatment of uremic restless legs in patients undergoing hemodialysis. *Neurology* 2004;62:831-2.
101. Enomoto M, Inoue Y, Namba K, Munezawa T, Matsuura M. Clinical characteristics of restless legs syndrome in end-stage renal failure and idiopathic RLS patients. *Mov Disord* 2008;23:811-6; quiz 926.
102. Micozkadioglu H, Ozdemir FN, Kut A, Sezer S, Saatci U, Haberal M. Gabapentin versus levodopa for the treatment of Restless Legs Syndrome in hemodialysis patients: an open-label study. *Ren Fail* 2004;26:393-7.
103. Oertel WH, Trenkwalder C, Zucconi M, Benes H, Borreguero DG, Bassetti C, et al. State of the art in restless legs syndrome therapy: Practice recommendations for treating restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22:S466-S75.
104. Hornyak M, Voderholzer U, Hohagen F, Berger M, Riemann D. Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. *Sleep* 1998;21:501-5.
105. Clavadetscher SC, Gugger M, Bassetti CL. Restless legs syndrome: clinical experience with long-term treatment. *Sleep Med* 2004;5:495-500.
106. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Hogl B, Ferini-Strambi L, Hadjigeorgiou GM, Hornyak M, et al. Validation of the Augmentation Severity Rating Scale (ASRS): a multicentric, prospective study with levodopa on restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007;8:455-63.
107. Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R, Hogl B, Trenkwalder C, Oertel W, et al. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med* 2007;8:520-30.
108. Silber MH, Richardson JW. Multiple blood donations associated with iron deficiency in patients with restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2003;78:52-4.
109. Goldfarb AH, Jamurtas AZ. Beta-endorphin response to exercise. An update. *Sports Med* 1997;24:8-16.
110. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Habersack J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Memory and Morbidity in Augsburg Elderly*. *Neurology* 2000;54:1064-8.
111. Everson CA, Crowley WR. Reductions in circulating anabolic hormones induced by sustained sleep deprivation in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:E1060-70.
112. Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med* 2008;9 Suppl 1:S23-8.
113. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-32.
114. Svendsen OL, Haarbo J, Hassager C, Christiansen C. Accuracy of measurements of total-body soft-tissue composition by dual energy X-ray absorptiometry in vivo. *Basic Life Sci* 1993;60:381-3.
115. Woodrow G, Oldroyd B, Turney JH, Tompkins L, Brownjohn AM, Smith MA. Whole body and regional body composition in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1613-8.

116. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351:867-70.
117. Kato A, Odamaki M, Yamamoto T, Yonemura K, Maruyama Y, Kumagai H, et al. Influence of body composition on 5 year mortality in patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:333-40.
118. McIntyre CW, Selby NM, Sigrist M, Pearce LE, Mercer TH, Naish PF. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2210-6.
119. Lee S, Kuk JL, Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, Graham TE, et al. Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005;99:1220-5.
120. Johansen KL, Chertow GM, da Silva M, Carey S, Painter P. Determinants of physical performance in ambulatory patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2001;60:1586-91.
121. Koufaki P, Mercer TH, Naish PF. Effects of exercise training on aerobic and functional capacity of end-stage renal disease patients. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002;22:115-24.
122. Mercer TH, Naish PF, Gleeson NP, Wilcock JE, Crawford C. Development of a walking test for the assessment of functional capacity in non-anaemic maintenance dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2023-6.
123. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. Association among SF36 quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2797-806.
124. Zung WW. A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12:63-70.
125. Suh MR, Jung HH, Kim SB, Park JS, Yang WS. Effects of regular exercise on anxiety, depression, and quality of life in maintenance hemodialysis patients. *Ren Fail* 2002;24:337-45.
126. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
127. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1205-13.
128. Trenkwalder C, Kohnen R, Allen RP, Benes H, Ferini-Strambi L, Garcia-Borreguero D, et al. Clinical trials in restless legs syndrome--recommendations of the European RLS Study Group (EURLSSG). *Mov Disord* 2007;22 Suppl 18:S495-504.
129. Painter P. Physical functioning in end-stage renal disease patients: update 2005. *Hemodial Int* 2005;9:218-35.
130. Schlesinger I, Eriq I, Avizohar O, Sprecher E, Yarnitsky D. Cardiovascular risk factors in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2009;24:1587-92.
131. Johansen KL, Kaysen GA, Young BS, Hung AM, da Silva M, Chertow GM. Longitudinal study of nutritional status, body composition, and physical function in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2003;77:842-6.
132. Kutner NG, Bliwise DL. Restless legs complaint in African-American and Caucasian hemodialysis patients. *Sleep Med* 2002;3:497-500.
133. Johansen KL. Anabolic and catabolic mechanisms in end-stage renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009;16:501-10.

134. Kotzmann H, Yilmaz N, Lercher P, Riedl M, Schmidt A, Schuster E, et al. Differential effects of growth hormone therapy in malnourished hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:1578-85.
135. Kuzniar TJ, Silber MH. Multiple skeletal injuries resulting from uncontrolled restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med* 2007;3:60-1.
136. Paci D, Lanuzza B, Cosentino FI, Belfiore A, Papotto M, Cocilovo A, et al. Subclinical abnormal EMG activation of the gastrocnemii during gait analysis in restless legs syndrome: A preliminary report in 13 patients. *Sleep Med* 2008.
137. Moreland JD, Richardson JA, Goldsmith CH, Clase CM. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1121-9.
138. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000;160:2137-41.
139. Picchietti D, Winkelman JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep* 2005;28:891-8.
140. Kimmel PL, Peterson RA. Depression in patients with end-stage renal disease treated with dialysis: has the time to treat arrived? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:349-52.
141. Kimmel PL. Psychosocial factors in dialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:1599-613.
142. Pai MF, Hsu SP, Yang SY, Ho TI, Lai CF, Peng YS. Sleep disturbance in chronic hemodialysis patients: the impact of depression and anemia. *Ren Fail* 2007;29:673-7.
143. Szentkiralyi A, Molnar MZ, Czira ME, Deak G, Lindner AV, Szeifert L, et al. Association between restless legs syndrome and depression in patients with chronic kidney disease. *J Psychosom Res* 2009;67:173-80.
144. Sakkas GK, Karatzaferi C, Liakopoulos V, Maridaki MD, Lavdas E, Giannaki CD, et al. Polysomnographic evidence of sleep apnoea disorders in lean and overweight haemodialysis patients. *J Ren Care* 2007;33:159-64.
145. Sakkas GK, Karatzaferi C, Zintzaras E, Giannaki CD, Liakopoulos V, Lavdas E, et al. Liver fat, visceral adiposity, and sleep disturbances contribute to the development of insulin resistance and glucose intolerance in nondiabetic dialysis patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;295:R1721-9.
146. Merlino G, Piani A, Dolso P, Adorati M, Cancelli I, Valente M, et al. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:184-90.
147. Iliescu EA, Coo H, McMurray MH, Meers CL, Quinn MM, Singer MA, et al. Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:126-32.
148. Sanner BM, Tepel M, Esser M, Klewer J, Hoehmann-Riese B, Zidek W, et al. Sleep-related breathing disorders impair quality of life in haemodialysis recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1260-5.
149. Heyward V. *Assessing Cardiorespiratory Fitness*, 3rd ed. Heyward, Human Kinetics. 1998.
150. American Sleep Disorders Association. Recording and scoring leg movements. The Atlas Task Force. *Sleep* 1993;16:748-59.

151. De Mello MT, Esteves AM, Tufik S. Comparison between dopaminergic agents as treatment for periodic limb movements in patients with spinal cord injury *Spinal Cord* 2004;42:218-21.
152. de Mello MT, Lauro FA, Silva AC, Tufik S. Incidence of periodic leg movements and of the restless legs syndrome during sleep following acute physical activity in spinal cord injury subjects. *Spinal Cord* 1996;34:294-6.
153. De Mello MT, Silva AC, Esteves AM, Tufik S. Reduction of periodic leg movement in individuals with paraplegia following aerobic physical exercise. *Spinal Cord* 2002;40:646-9.
154. Youngstedt SD. Effects of exercise on sleep. *Clin Sports Med* 2005;24:355-65, xi.
155. Samuels ER, Hou RH, Langley RW, Szabadi E, Bradshaw CM. Comparison of pramipexole and modafinil on arousal, autonomic, and endocrine functions in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2006;20:756-70.
156. Kopple JD, Wang H, Casaburi R, Fournier M, Lewis MI, Taylor W, et al. Exercise in maintenance hemodialysis patients induces transcriptional changes in genes favoring anabolic muscle. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2975-86.
157. Garcia-Borreguero D, Allen RP, Benes H, Earley C, Happe S, Hogl B, et al. Augmentation as a treatment complication of restless legs syndrome: concept and management. *Mov Disord* 2007;22 Suppl 18:S476-84.
158. Painter P, Johansen KL. Improving physical functioning: time to be a part of routine care. *Am J Kidney Dis* 2006;48:167-70.
159. Watson P, Hasegawa H, Roelands B, Piacentini MF, Loooverie R, Meeusen R. Acute dopamine/noradrenaline reuptake inhibition enhances human exercise performance in warm, but not temperate conditions. *J Physiol* 2005;565:873-83.
160. van den Ham EC, Kooman JP, Schols AM, Nieman FH, Does JD, Akkermans MA, et al. The functional, metabolic, and anabolic responses to exercise training in renal transplant and hemodialysis patients. *Transplantation* 2007;83:1059-68.
161. Meeusen R, Watson P, Hasegawa H, Roelands B, Piacentini MF. Brain neurotransmitters in fatigue and overtraining. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:857-64.
162. Meeusen R, Watson P, Hasegawa H, Roelands B, Piacentini MF. Central fatigue: the serotonin hypothesis and beyond. *Sports Med* 2006;36:881-909.
163. Mafra D, Guebre-Egziabher F, Fouque D. Body mass index, muscle and fat in chronic kidney disease: questions about survival. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2461-6.
164. Sakkas GK, Kent-Braun JA, Doyle JW, Shubert T, Gordon P, Johansen KL. Effect of diabetes mellitus on muscle size and strength in patients receiving dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2006;47:862-9.
165. Machann J, Haring H, Schick F, Stumvoll M. Intramyocellular lipids and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:239-48.
166. Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Newman AB, Nevitt M, Rubin SM, et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:324-33.

167. Thamer C, Machann J, Bachmann O, Haap M, Dahl D, Wietek B, et al. Intramyocellular lipids: anthropometric determinants and relationships with maximal aerobic capacity and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1785-91.
168. Schrauwen-Hinderling VB, Hesselink MK, Schrauwen P, Kooi ME. Intramyocellular lipid content in human skeletal muscle. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:357-67.
169. van Loon LJ. Use of intramuscular triacylglycerol as a substrate source during exercise in humans. *J Appl Physiol* 2004;97:1170-87.
170. Mak RH. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. *Semin Dial* 2000;13:4-8.
171. Parsons TL, Toffelmire EB, King-VanVlack CE. The effect of an exercise program during hemodialysis on dialysis efficacy, blood pressure and quality of life in end-stage renal disease (ESRD) patients. *Clin Nephrol* 2004;61:261-74.
172. Fulda S, Wetter TC. Where dopamine meets opioids: a meta-analysis of the placebo effect in restless legs syndrome treatment studies. *Brain* 2008;131:902-17.
173. Elder SJ, Pisoni RL, Akizawa T, Fissell R, Andreucci VE, Fukuhara S, et al. Sleep quality predicts quality of life and mortality risk in haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:998-1004.
174. Storer TW. Anabolic interventions in ESRD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009;16:511-28.
175. Macdonald JH, Marcora SM, Jibani M, Phanish MK, Holly J, Lemmey AB. Intradialytic exercise as anabolic therapy in haemodialysis patients -- a pilot study. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005;25:113-8.
176. Desmeules S, Levesque R, Jausset I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Canaud B. Creatinine index and lean body mass are excellent predictors of long-term survival in haemodiafiltration patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1182-9.
177. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998;19:717-97.
178. Feldt-Rasmussen B, Lange M, Sulowicz W, Gafter U, Lai KN, Wiedemann J, et al. Growth hormone treatment during hemodialysis in a randomized trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2161-71.
179. Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK, Gordon P, Doyle J, Shubert T. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: A randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2307-14.
180. Dong J, Ikizler TA. New insights into the role of anabolic interventions in dialysis patients with protein energy wasting. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:469-75.
181. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, Lainey E, de Weerd AW, Tidswell P, et al. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:92-7.
182. Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, Carson SW, Ritchie SY. Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006;81:17-27.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

1. Ερωτηματολόγια

1.1) Διαγνωστικά Κριτήρια Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (1)

Ημερομηνία (ημέρα / μήνας / έτος)

____/____/____

Patient's ID: _____

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1. Έχετε μια ακαταμάχητη επιθυμία να κουνήσετε τα πόδια σας, η οποία συνοδεύεται από ένα δυσάρεστο συναίσθημα στα κάτω άκρα;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Η επιθυμία να κουνήσετε τα πόδια σας ή το δυσάρεστο συναίσθημα στα κάτω άκρα ξεκινάνε ή χειροτερεύουν όταν αναπαύεστε ή ξεκουράζεστε;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Η επιθυμία να κουνήσετε τα πόδια σας ή το δυσάρεστο συναίσθημα στα κάτω άκρα μειώνετε ή εξαφανίζετε όταν κουνάτε τα κάτω άκρα σας (περπατάτε, τεντώνεστε κτλ);	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Η επιθυμία να κουνήσετε τα πόδια σας ή το δυσάρεστο συναίσθημα στα κάτω άκρα είναι χειρότερα:		
• το απόγευμα;	<input type="checkbox"/>	
• το βράδυ;	<input type="checkbox"/>	
• εμφανίζονται μόνο το βράδυ σε σχέση με την ημέρα;	<input type="checkbox"/>	
• κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης;	<input type="checkbox"/>	

1.2 Κλίμακα σοβαρότητας συμπτωμάτων του Συνδρόμου των Ανήσυχων Ποδιών (ΣΑΠ) (113)

Οι ερωτήσεις αναφέρονται στα συμπτώματα που μπορεί να είχατε την τελευταία βδομάδα

1. Συνολικά πως θα περιγράφατε την ενόχληση που νιώθατε στα άνω ή τα κάτω άκρα σας λόγω του ΣΑΠ;	Ανύπαρκτη 0	Ήπια 1	Μέτρια 2	Έντονη 3	Πολύ έντονη 4
2. Συνολικά, πως θα περιγράφατε την ανάγκη που είχατε να κινηθείτε λόγω των συμπτωμάτων του ΣΑΠ;	Ανύπαρκτη 0	Ήπια 1	Μέτρια 2	Έντονη 3	Πολύ έντονη 4
3. Συνολικά, πόση ανακούφιση νιώσατε από αυτή την ενόχληση με το κινείτε τα χέρια και τα πόδια σας;	Δεν είχα συμπτώματα του ΣΑΠ για να χρειάζομαι ανακούφιση 0	Πλήρη ή σχεδόν πλήρη ανακούφιση 1	Μέτρια ανακούφιση 2	Λίγη ανακούφιση 3	Καθόλου ανακούφιση 4
4. Συνολικά, πόσο έντονα ήταν τα προβλήματα που είχατε με τον ύπνο σας λόγω των συμπτωμάτων του ΣΑΠ;	Ανύπαρκτα 0	Ήπια 1	Μέτρια 2	Έντονα 3	Πολύ έντονα 4
5. Συνολικά, πόσο σοβαρή είναι η κούραση ή η υπνηλία που νιώσατε κατά τη διάρκεια της ημέρας λόγω του ΣΑΠ;	Ανύπαρκτη 0	Ήπια 1	Μέτρια 2	Έντονη 3	Πολύ έντονη 4
6. Συνολικά, πόσο σοβαρό ήταν το ΣΑΠ;	Ανύπαρκτο 0	Ήπιο 1	Μέτριο 2	Σοβαρό 3	Πολύ σοβαρό 4
7. Πόσο συχνά υποφέρατε από τα συμπτώματα του ΣΑΠ;	Ποτέ 0	Περιστασιακά (1 μέρα τη βδομάδα) 1	Μερικές φορές (2-3 μέρες τη βδομάδα) 2	Συχνά (4-5 μέρες τη βδομάδα) 3	Πολύ συχνά (6-7 μέρες τη βδομάδα) 4

8. Όταν έχετε τα συμπτώματα του ΣΑΠ, πόσο έντονα ήταν κατά μέσο όρο;	Ανύπαρκτα 0	Ήπια (λιγότερο από μια ώρα ανά 24ωρο) 1	Μέτρια (1-3 ώρες ανά 24ωρο) 2	Έντονα (3-8 ώρες ανά 24ωρο) 3	Πολύ έντονα (8 ή περισσότερες ώρες ανά 24ωρο) 4
9. Πόση έντονη ήταν συνολικά η επίδραση που είχαν τα συμπτώματα του ΣΑΠ στην ικανότητά σας να εκτελείτε καθημερινές δραστηριότητες, για παράδειγμα να λειτουργείτε ικανοποιητικά στο οικογενειακό, οικιακό, κοινωνικό, σχολικό ή εργασιακό περιβάλλον;	Ανύπαρκτη 0	Ήπια 1	Μέτρια 2	Έντονη 3	Πολύ έντονη 4
10. Πόσο έντονες ήταν οι αρνητικές επιδράσεις στη διάθεσή σας λόγω του ΣΑΠ, για παράδειγμα να είστε μελαγχολικός ή, στεναχωρημένος ή, λυπημένος ή, οξύθυμος;	Ανύπαρκτες 0	Ήπιες 1	Μέτριες 2	Έντονες 3	Πολύ έντονες 4

Βαθμολογία:

0-10	Ήπιας μορφής ΣΑΠ
11-20	Μέτριας μορφής ΣΑΠ
21-30	Σοβαρής μορφής ΣΑΠ
31-40	Πολύ σοβαρής μορφής ΣΑΠ

1.3 Κλίμακα Ημερήσιας Υπνηλίας του Epworth (Epworth Sleepiness Scale) (126)

Πόσο συχνά νιώθετε υπνηλία (γλαρώνετε) ή σας παίρνει ο ύπνος κατά τη διάρκεια των παρακάτω καταστάσεων	Ποτέ	Μικρή Πιθανότητα	Πιθανόν να συμβεί	Σχεδόν Πάντα
1. Όταν διαβάζετε ένα βιβλίο ή κάποιο περιοδικό καθισμένος/η	0	1	2	3
2. Όταν βλέπετε τηλεόραση	0	1	2	3
3. Όταν παρακολουθείτε μια συζήτηση σε δημόσιο χώρο ή βλέπετε μια ταινία στον κινηματογράφο	0	1	2	3
4. Όταν ταξιδεύετε σαν συνεπιβάτης σε ένα αυτοκίνητο και δεν έχετε κάνει τουλάχιστον διάλειμμα για μια ώρα	0	1	2	3
5. Όταν ξαπλώνετε το μεσημέρι με τα ρούχα σε έναν καναπέ για να ξεκουραστείτε	0	1	2	3
6. Όταν κουβεντιάζετε καθιστός	0	1	2	3
7. Όταν μετά το μεσημεριανό σας γεύμα (δεν έχετε καταναλώσει αλκοόλ) καθίσετε και περιμένετε λίγο	0	1	2	3
8. Όταν οδηγάτε το αυτοκίνητο σας και είστε σταματημένος/η στην κίνηση	0	1	2	3

1.3 Εβδομαδιαίο ημερολόγιο ύπνου (Προσαρμοσμένο από το τμήμα ιατρικής του πανεπιστημίου της Μασαχουσέτης, ΗΠΑ)

"<http://healthnet.umassmed.edu/mhealth/WeeklySleepQuestionnaire.pdf>"

Κατά τη διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας πόσο συχνά είχατε:	Όχι, καθόλου	1-2 φορές	3-5 φορές	6-7 φορές
1. Πρόβλημα να σας πάρει ο ύπνος	0	1	2	3
2. Ξυπνήσει κατά τη διάρκεια της νύχτας	0	1	2	3
3. Πρόβλημα στο να παραμείνετε κοιμισμένοι (ξυπνάγατε νωρίτερα απ'ότι συνήθως)	0	1	2	3
4. Την αίσθηση ότι ξυπνάγατε κουρασμένοι και ταλαιπωρημένοι	0	1	2	3
5. Ένταση και στρες κατά τη διάρκεια της ημέρας	0	1	2	3
6. Την αίσθηση ότι ξυπνήσατε ξεκούραστοι	0	1	2	3

1.4 Κλίμακα αυτό-εκτίμησης των επιπέδων κατάθλιψης του Zung (Zung self-rating depression scale) (124)

Πόσο συχνά αισθάνεστε τα συναισθήματα που αναφέρονται στις παρακάτω προτάσεις:	Σπάνια	Κάποιες φορές	Αρκετές φορές	Τις περισσότερες φορές
1. Αισθάνομαι απογοητευμένος ή λυπημένος	1	2	3	4
2. Το πρωί είναι που αισθάνομαι καλύτερα	4	3	2	1
3. Νιώθω ότι θέλω να κλάψω ή κλαίω κάποιες φορές	1	2	3	4
4. Δυσκολεύομαι να κοιμηθώ το βράδυ	1	2	3	4
5. Τρώω όπως πάντα	4	3	2	1
6. Ακόμα απολαμβάνω το σεξ	4	3	2	1
7. Πρόσεξα ότι έχω χάσει βάρος	1	2	3	4
8. Έχω προβλήματα δυσκοιλιότητας	1	2	3	4
9. Η καρδιά μου χτυπά πιο γρήγορα τον τελευταίο καιρό	1	2	3	4
10. Κουράζομαι χωρίς λόγο	1	2	3	4
11. Το μυαλό μου είναι καθαρό (χωρίς σκοτούρες) όπως και παλιά	4	3	2	1
12. Μου φαίνεται εύκολο να κάνω διάφορα πράγματα όπως παλιά	4	3	2	1
13. Είμαι ανήσυχος και δεν μπορώ να καθίσω ήρεμα	1	2	3	4
14. Αισθάνομαι αισιόδοξος για το μέλλον	4	3	2	1
15. Είμαι πιο δύστροπος/η απ' ό τι ήμουν στο παρελθόν	1	2	3	4

16. Μου φαίνεται εύκολο να παίρνω αποφάσεις	4	3	2	1
17. Αισθάνομαι ότι είμαι χρήσιμος και αναγκαίος	4	3	2	1
18. Έχω μια γεμάτη ζωή	4	3	2	1
19. Αισθάνομαι ότι κάποιοι άνθρωποι θα ήταν καλύτερα εάν ήμουν νεκρός	1	2	3	4
20. Ακόμα απολαμβάνων τα πράγματα που μου άρεσαν παλιά	4	3	2	1

1.5 Ερωτηματολόγιο εκτίμησης των επιπέδων ποιότητας ζωής, τροποποιημένο για αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (123)

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ SF-36

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ _____

ΚΩΔΙΚΟΣ _____

ΟΔΗΓΙΕΣ: Το ερωτηματολόγιο αυτό ζητά τις δικές σας απόψεις για την υγεία σας. Οι πληροφορίες σας θα μας βοηθήσουν να εξακριβώσουμε πώς αισθάνεστε από πλευράς υγείας και πόσο καλά μπορείτε να ασχοληθείτε με τις συνηθισμένες δραστηριότητές σας.

Απαντήστε στις ερωτήσεις, βαθμολογώντας κάθε απάντηση με τον τρόπο που σας δείχνουμε. Αν δεν είστε απόλυτα βέβαιος/βέβαιη για την απάντησή σας, παρακαλούμε να δώσετε την απάντηση που νομίζετε ότι ταιριάζει καλύτερα στην περίπτωσή σας.

1. Γενικά, θα λέγατε ότι η υγεία σας είναι:

(βάλτε έναν κύκλο)

Εξαιρετική1
Πολύ καλή 2
Καλή3
Μέτρια4
Κακή5

2. Σε σύγκριση με ένα χρόνο πριν, πώς θα αξιολογούσατε την υγεία σας τώρα;

(βάλτε έναν κύκλο)

Πολύ καλύτερη τώρα απ' ότι ένα χρόνο πριν 1
Κάπως καλύτερη τώρα απ' ότι ένα χρόνο πριν 2
Περίπου η ίδια όπως ένα χρόνο πριν 3
Κάπως χειρότερη τώρα απ' ότι ένα χρόνο πριν 4
Πολύ χειρότερη τώρα απ' ότι ένα χρόνο πριν 5

3. Οι παρακάτω προτάσεις περιέχουν δραστηριότητες που πιθανώς να κάνετε κατά τη διάρκεια μιας συνηθισμένης ημέρας. Η τωρινή κατάσταση της υγείας σας, σας περιορίζει σε αυτές τις δραστηριότητες; Εάν ναι, πόσο; (κυκλώστε έναν αριθμό σε κάθε σειρά)

<u>ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ</u>	Ναι, με περιορίζει Πολύ	Ναι, με περιορίζει Λίγο	Όχι, δεν με περιορίζει Καθόλου
α. Σε κουραστικές δραστηριότητες, όπως το τρέξιμο, το σήκωμα βαριών αντικειμένων, η συμμετοχή σε δυναμικά σπόρ	1	2	3
β. Σε μέτριας έντασης δραστηριότητες, όπως η μετακίνηση ενός τραπεζιού, το σπρώξιμο μιας ηλεκτρικής σκούπας, ο περίπατος στην εξοχή ή όταν παίζετε ρακέτες στην παραλία	1	2	3
γ. Όταν σηκώνετε ή μεταφέρετε ψώνια από την αγορά	1	2	3
δ. Όταν ανεβαίνετε μερικές σκάλες	1	2	3
ε. Όταν ανεβαίνετε μία σκάλα	1	2	3
στ. Στο λύγισμα του σώματος, στο γονάτισμα ή στο σκύψιμο	1	2	3
ζ. Όταν περπατάτε περίπου ένα χιλιόμετρο	1	2	3
η. Όταν περπατάτε μερικές εκατοντάδες μέτρα	1	2	3
θ. Όταν περπατάτε περίπου εκατό μέτρα	1	2	3
ι. Όταν κάνετε μπάνιο ή όταν ντύνεστε	1	2	3

4. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, σας παρουσιάστηκαν - είτε στη δουλειά σας είτε σε κάποια άλλη συνηθισμένη καθημερινή σας δραστηριότητα - κάποια από τα παρακάτω προβλήματα, εξαιτίας της κατάστασης της σωματικής σας υγείας;

(κυκλώστε έναν αριθμό σε κάθε σειρά)

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
α. Μειώσατε το χρόνο που συνήθως ξοδεύετε στη δουλειά ή σε άλλες δραστηριότητες	1	2
β. Επιτελέσατε λιγότερα από όσα θα θέλατε	1	2
γ. Περιορίσατε τα είδη της δουλειάς ή τα είδη άλλων δραστηριοτήτων σας	1	2
δ. Δυσκολευτήκατε να εκτελέσετε τη δουλειά ή άλλες δραστηριότητές σας (για παράδειγμα, καταβάλατε μεγαλύτερη προσπάθεια)	1	2

5. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, σας παρουσιάστηκαν - είτε στη δουλειά σας είτε σε κάποια άλλη συνηθισμένη καθημερινή δραστηριότητα - κάποια από τα παρακάτω προβλήματα εξαιτίας οποιουδήποτε συναισθηματικού προβλήματος (λ.χ., επειδή νιώσατε μελαγχολία ή άγχος);

(κυκλώστε έναν αριθμό σε κάθε σειρά)

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
α. Μειώσατε το χρόνο που συνήθως ξοδεύετε στη δουλειά ή σε άλλες δραστηριότητες	1	2
β. Επιτελέσατε λιγότερα από όσα θα θέλατε	1	2
γ. Κάνατε τη δουλειά σας ή και άλλες δραστηριότητες <u>λιγότερο προσεκτικά</u> απ' ότι συνήθως	1	2

6. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, σε ποιο βαθμό επηρέασε η κατάσταση της σωματικής σας υγείας ή κάποια συναισθηματικά προβλήματα τις συνηθισμένες κοινωνικές σας δραστηριότητες με την οικογένεια, τους φίλους, τους γείτονές σας ή με άλλες κοινωνικές ομάδες;

(βάλτε έναν κύκλο)

Καθόλου1
Ελάχιστα2
Μέτρια3
Αρκετά4
Πάρα πολύ5

7. Πόσο σωματικό πόνο νιώσατε τις τελευταίες 4 εβδομάδες;

(βάλτε έναν κύκλο)

Καθόλου1
Πολύ ήπιο2
Ηπιο3
Μέτριο4
Εντονο5
Πολύ έντονο6

8. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, πόσο επηρέασε ο πόνος τη συνηθισμένη εργασία σας (τόσο την εργασία έξω από το σπίτι όσο και μέσα σε αυτό);

(βάλτε έναν κύκλο)

Καθόλου1
 Λίγο2
 Μέτρια3
 Αρκετά4
 Πάρα πολύ5

9. Οι παρακάτω ερωτήσεις αναφέρονται στο πώς αισθανόσαστε και στο πώς ήταν γενικά η διάθεσή σας τις τελευταίες 4 εβδομάδες. Για κάθε ερώτηση, παρακαλείστε να δώσετε εκείνη την απάντηση που πλησιάζει περισσότερο σε ό,τι αισθανθήκατε. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, για πόσο χρονικό διάστημα -

(κυκλώστε ένα αριθμό σε κάθε σειρά)

	Συνεχώς	Το μεγαλύτερο διάστημα	Σημαν- τικό διάστημα	Μερικές φορές	Μικρό διά- στημα	Καθόλου
α. Αισθανόσαστε γεμάτος/γεμάτη ζωντάνια;	1	2	3	4	5	6
β. Είχατε πολύ εκνευρισμό;	1	2	3	4	5	6
γ. Αισθανόσαστε τόσο πολύ πεσμένος/πεσμένη ψυχολογικά, που τίποτε δεν μπορούσε να σας φτιάξει το κέφι;	1	2	3	4	5	6
δ. Αισθανόσαστε ηρεμία και γαλήνη;	1	2	3	4	5	6
ε. Είχατε πολλή ενεργητικότητα;	1	2	3	4	5	6
στ. Αισθανόσαστε απελπισία και μελαγχολία;	1	2	3	4	5	6
ζ. Αισθανόσαστε εξάντληση;	1	2	3	4	5	6
η. Ησαστε ευτυχισμένος/ευτυχισμένη;	1	2	3	4	5	6
θ. Αισθανόσαστε κούραση;	1	2	3	4	5	6

10. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, για πόσο χρονικό διάστημα επηρέασαν τις κοινωνικές σας δραστηριότητες (π.χ. επισκέψεις σε φίλους, συγγενείς, κλπ.) η κατάσταση της σωματικής σας υγείας ή κάποια συναισθηματικά προβλήματα;

(βάλτε έναν κύκλο)

Συνεχώς1
 Το μεγαλύτερο διάστημα2
 Μερικές φορές3
 Μικρό διάστημα4
 Καθόλου5

11. Πόσο ΑΛΗΘΙΝΕΣ ή ΨΕΥΔΕΙΣ είναι οι παρακάτω προτάσεις στη δική σας περίπτωση;

(κυκλώστε ένα αριθμό σε κάθε σειρά)

	Εντελώς Αλήθεια	Μάλλον Αλήθεια	Δεν ξέρω	Μάλλον Ψέμα	Εντελώς Ψέμα
α. Μου φαίνεται ότι αρρωσταίνω λίγο ευκολότερα από άλλους ανθρώπους	1	2	3	4	5
β. Είμαι τόσο υγιής όσο όλοι οι γνωστοί μου	1	2	3	4	5
γ. Περιμένω ότι η υγεία μου θα χειροτερεύσει	1	2	3	4	5
δ. Η υγεία μου είναι εξαιρετική	1	2	3	4	5

2.Υπεύθυνη Δήλωση Συμμετοχής

Τίτλος: Η επίδραση των ντοπαμινεργικών στην ποιότητα ζωής των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που πάσχουν από το σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών (Restless Leg Syndrome). Υπάρχει συνεργία των ντοπαμινεργικών στην θετική επίδραση της αερόβιας άσκησης στην βελτίωση της φυσικής κατάστασης των νεφροπαθών;

Αξιότιμοι Κύριοι και Κυρίες,

Ο καθηγητής Νεφρολογίας / Παθολογίας Στεφανίδης Ιωάννης και οι συνεργάτες του (Καθηγητής Γουργουλιάνης, Καθηγητής Φεζουλίδης, Καθηγητής Χατζηγεωργίου, Λέκτορας κ. Λιακόπουλος και ο κλινικός ερευνητής κ. Σακκάς), πραγματοποιούν μία ερευνητική μελέτη για την επίδραση της άσκησης σε συνδυασμό με την χορήγηση ενός φαρμακευτικού σκευάσματος εγκεκριμένο από τον ΕΟΦ (ντοπαμινεργικοί) για την θεραπεία των ανήσυχων ποδιών στην ποιότητα ζωής των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η μελέτη αυτή θα εξετάσει εάν ο συνδυασμός των ντοπαμινεργικών με την άσκησης βελτιώσουν ταχύτερα την φυσική κατάσταση των αιμοκαθερώμενων ασθενών και εάν αυτή η θεραπεία βελτιώσει την ποιότητα και ποσότητα του ύπνου.

Η συμμετοχή σας στην μελέτη είναι αυτή είναι προαιρετική και η πιθανή άρνηση συμμετοχής σας στην μελέτη δεν θα τροποποιήσει την ποιότητα της θεραπείας σας. Για την συμμετοχή σας στην μελέτη θα εξετασθείτε από τον θεράποντα ιατρό που θα δώσει την τελική έγκριση.

Πρωτόκολλο Μελέτης

Για την μελέτη αυτή θα πραγματοποιηθούν διάφορες εξετάσεις με μια προκαθορισμένη σειρά. Αυτές είναι:

Μελέτη ύπνου, αιματολογικές εξετάσεις, δοκιμασία φυσικής κατάστασης, μέτρηση οστικής πυκνότητας και σωματικής σύστασης (DEXA), και μέτρηση ενδοκοιλιακού λίπους και μυϊκής μάζας με αξονική τομογραφία και εκτίμηση της ποιότητας ζωής και υγείας με πέντε ερωτηματολόγια. Η διάρκεια της μελέτης είναι 12 μήνες. Το πρόγραμμα άσκησης περιλαμβάνει συνεχόμενη ποδηλάτηση μέχρι τα 45 λεπτά κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης (τρεις φορές την εβδομάδα).

Εάν δεχθείτε να συμμετάσχετε στην μελέτη, υποχρεούστε να πραγματοποιήσετε τις παρακάτω εξετάσεις και να συμμετέχετε χωρίς απουσίες στο εξάμηνο πρόγραμμα άσκησης.

Καμία από αυτές τις εξετάσεις δεν θα σας επιβαρύνει οικονομικά και ούτε θα βάλει σε κάποιο κίνδυνο την υγείας. Οι παρακάτω εξετάσεις θα πραγματοποιηθούν 4 φορές σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα (έναρξη της μελέτης, 24^η, 36^η και 48^η εβδομάδα) ώστε να μπορέσουμε να εκτιμήσουμε τα επίπεδα βελτίωσης σας.

Αναλυτικά:

Δοσολογία Ντοπαμινεργικών: Η φαρμακευτική αγωγή θα δίνετε σε δύο δόσεις: μία το βράδυ, 2 ώρες πριν από τον ύπνο και μία την ημέρα. Την ημέρα της αιμοκάθαρσης η δόση θα δίνετε 2 ώρες πριν την προγραμματισμένη άσκηση. Η βραδινή δόση των ντοπαμινεργικών θα δίνεται αίε αρχικά στα 0.25mg/δόση, όπου θα παραμείνει μέχρι το τέλος του προγράμματος.

Κάθε δύο εβδομάδες θα ελέγχεστε για τυχόν παρενέργειες και θα οπισθοχωρούν στην προηγούμενη δόση μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Η εξέταση ασφαλείας θα περιλαμβάνει καρδιολογικό και αιματολογικό έλεγχο.

Μελέτη Ύπνου

Η εξέταση αυτή γίνεται για να εκτιμήσουμε την ποιότητα και την ποσότητα του ύπνου που λαμβάνετε καθημερινά. Η εξέταση αυτή ονομάζεται «Μελέτη Ύπνου».

Ο ύπνος συνδέεται με μια ποικιλία φυσιολογικών μεταβολών που σχετίζονται με την αναπνοή, την καρδιακή λειτουργία, τη θερμοκρασία, την αρτηριακή πίεση, τις ορμόνες και τη μυϊκή αντοχή. Οι διαταραχές στον ύπνο επέρχονται σταδιακά και χωρίς να τις αντιληφθούμε συσσωρεύονται η μία μετά την άλλη, επηρεάζοντας την συνολική υγεία μας.

Με τη μελέτη αυτή θα μελετήσουμε εάν η νεφρική ανεπάρκεια έχει επηρεάσει την ποιότητα και την ποσότητα του ύπνου σας. Πιο συγκεκριμένα θα μετρήσουμε την ποσότητα του συνεχόμενου ύπνου σας, την καρδιακή συχνότητα, την αρτηριακή πίεση καθώς και κορεσμό οξυγόνου στο αίμα σας καθ' όλη την διάρκεια της νύχτας. Ακόμα θα συλλέξουμε πληροφορίες για το αν ροχαλίζετε, εάν πάσχετε από άπνοιες (δηλαδή αν διακόπτετε την αναπνοή σας για μερικά δευτερόλεπτα) και πόσο συχνά κουνιέστε και αλλάζετε θέση κατά την διάρκεια του ύπνου σας καθώς επίσης και ποια είναι η εγκεφαλική σας λειτουργία κατά την διάρκεια της νύχτας.

Η μελέτη ύπνου θα πραγματοποιηθεί στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, στην Γ πτέρυγα της πνευμονολογικής κλινικής και θα σας ζητηθεί να κοιμηθείτε για ένα βράδυ σε ένα ειδικά διαμορφωμένο μονόκλινο δωμάτιο (εργαστήριο ύπνου) στο οποίο θα μελετήσουμε τον ύπνο σας.

Θα έρθετε το βράδυ στο νοσοκομείο στις 9:30 μμ και να μείνετε μέχρι το πρωί της επόμενης μέρας στις 6:30 – 7:00πμ.

Κατά την διάρκεια της μελέτης ύπνου ένας ειδικά εκπαιδευμένος γιατρός θα παρευρίσκεται σε ένα διπλανό δωμάτιο και θα σας παρακολουθεί μέσω μιας κάμερας και θα καταγράφει τις αντιδράσεις ενώ εσείς θα κοιμάστε.

Αιμοληψία

Αμέσως μετά την μελέτη ύπνου, θα σας πάρουμε 25 ml αίμα (περίπου 2 κουταλιές της σούπας) για να εξετάσουμε τα επίπεδα των ορμονών σας στο αίμα αλλά και να εκτιμήσουμε την γενική σας υγεία.

Δοκιμασίας Φυσικής Δραστηριότητας

Στην εξέταση αυτή θα εκτιμήσουμε την μυϊκή σας αντοχή και δύναμη σε μια σειρά από δοκιμασίες που λάβουν χώρα μέσα στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας. Αυτές οι δοκιμασίες περιλαμβάνουν:

Δοκιμασία μυϊκής δύναμης (πόσες φορές μπορείτε να σηκωθείτε από μια καρέκλα μέσα σε ένα λεπτό), δοκιμασία βαδίσματος (πόσο γρήγορα μπορείτε να περπατήσετε μια απόσταση 6 μέτρων), δοκιμασία αντοχής (πόση ώρα θα σας πάρει να περπατήσετε 50 μέτρα, να ανεβείτε με τα πόδια στον 1^ο όροφο από τις σκάλες και να επιστρέψετε στην αφετηρία) και ένα τεστ κοπώσεως στο κρεβάτι κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης με ένα διαμορφωμένο ειδικά ποδήλατο.

Μέτρηση Οστικής Πυκνότητας και Σωματικής Σύστασης (DEXA)

Η εξέταση αυτή θα γίνει για τον υπολογισμό της οστικής σας πυκνότητας και την σωματική σύσταση. Με την μέθοδο αυτή θα μάθουμε πληροφορίες για την πυκνότητα των οστών σας δηλαδή εάν έχει επηρεαστεί η περιεκτικότητά τους σε ασβέστιο και άλλα άλατα, λόγω της ηλικίας σας αλλά και λόγω της νεφρικής νόσου αλλά και εάν έχετε αυξημένη πιθανότητα για κατάγματα.

Παράλληλα με την μέτρηση της οστικής πυκνότητας θα πάρουμε πληροφορίες για την σωματική σας σύσταση δηλαδή πόσο από το συνολικό σωματικό σας βάρος είναι σκελετικοί μυς και πόσο είναι λίπος. Η μέτρηση αυτή διαρκεί περίπου 20 λεπτά και είναι ανώδυνη και αναίμακτη.

Κατά την διάρκεια της μέτρησης αυτής θα βρίσκεστε ξαπλωμένη / ος ανάσκελα και ακίνητη / ος για περίπου 20 λεπτά σε ένα αναπαυτικό κρεβάτι καλυμμένοι με ένα σεντόνι. Πάνω από το κρεβάτι θα βρίσκετε μία συσκευή που μοιάζει με κινηματογραφική κάμερα, η οποία θα παίρνει φωτογραφίες το σώμα σας από διάφορες γωνίες. Κατά την διάρκεια της μέτρησης θα πρέπει να μείνετε ακίνητοι.

Η μέτρηση αυτή θα πραγματοποιηθεί στο Ακτινολογικό Εργαστήριο Κωνσταντίνος Μπαρός που βρίσκεται Μανωλάκη 13-15, στην κεντρική πλατεία Λάρισας στην γωνία Μανωλάκη και Ηφαίστου (μέσα στην στοά).

Εξέταση Αξονικής Τομογραφίας

Η εξέταση της αξονικής τομογραφίας γίνεται για την εκτίμηση του ενδοκοιλιακού λίπους και της ποσότητας των μυών σας στα πόδια. Η εκτίμηση της σύστασης της κοιλιακή σας χώρας (επίπεδα ενδοκοιλιακού και υποδόριου λίπους) θα μας βοηθήσει να υπολογίσουμε μέσα από διεθνείς ιατρικούς πίνακες την κατάσταση της υγείας σας και εάν έχετε αυξημένες πιθανότητες για καρδιαγγειακά νοσήματα. Η αξονική απεικόνιση που θα πάρουμε από την περιοχή των ποδιών σας θα μας βοηθήσει να εκτιμήσουμε την σύσταση της μυϊκής σας μάζας, και να δούμε εάν υπάρχουν μυϊκές διαταραχές λόγω την νεφρικής νόσου.

Η μέτρηση αυτή διαρκεί περίπου 20 λεπτά και είναι ανώδυνη και αναίμακτη. Κατά την διάρκεια της μέτρησης αυτής θα βρίσκεστε ξαπλωμένη / ος ανάσκελα και ακίνητη / ος για

περίπου 20 λεπτά σε ένα αναπαυτικό κρεβάτι καλυμμένοι με ένα σεντόνι. Πάνω από το κρεβάτι θα βρίσκετε μία συσκευή που μοιάζει με κινηματογραφική κάμερα, η οποία θα παίρνει φωτογραφίες το σώμα σας από διάφορες γωνίες στην περιοχή της κοιλιά σας και στους μηρούς σας (μπούτια).

Η εξέταση θα πραγματοποιηθεί με την βοήθεια του αξονικού τομογράφου που βρίσκεται στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας.

Ερωτηματολόγια

Για την ολοκλήρωση της μελέτης αυτής θα πρέπει να συμπληρώσετε και μια σειρά ερωτηματολογίων που θα μας βοηθήσουν να εκτιμήσουμε την ποιότητα ζωής σας και την γενική υγεία.

Τα ερωτηματολόγια αυτά είναι: το SF36 που εκτιμά τους παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής, το ερωτηματολόγιο Zung που εκτιμά την ψυχική σας υγεία, το RLS που εκτιμά εάν πάσχετε από το σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών, το SGA που εκτιμά την ποιότητα θρέψης (εάν τρώτε αρκετά και σωστά) και ένα ερωτηματολόγιο – ημερολόγιο καταγραφής της ποσότητας ύπνου.

Οι πληροφορίες που θα συλλέξουμε από τις απαντήσεις σας με αυτά τα ερωτηματολόγια είναι κωδικοποιημένες και θα μείνουν εμπιστευτικές.

Κίνδυνοι από την μελέτη

Η συμμετοχή σας στην μελέτη αυτή δεν συνιστά κανένα κίνδυνο για την υγεία σας. Η εξέταση DEXA για την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας περιέχει το 1/10 της ακτινοβολίας από μια ακτινογραφία θώρακος. Η αξονική τομογραφία για την εκτίμηση του ενδοκοιλιακού σας λίπους και της μυϊκής σας ποσότητα είναι τροποποιημένη και περιέχει την ίδια ποσότητα ακτινοβολίας με αυτή της ακτινογραφίας θώρακος. Η χρήση των ντοπαμινεργικών είναι δοκιμασμένη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες. Το σκεύασμα αυτό είναι εγκεκριμένο από τον ΕΟΦ.

Πληροφορίες

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στον Δρ. Σακκά στην μονάδα τεχνητού νεφρού στο 2410- 681655 και στο 697-8509-102.

Με εκτίμηση

Ιωάννης Στεφανίδης

Επ. Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Η συμμετοχή σας στην μελέτη είναι εθελοντική.

Έχετε το δικαίωμα να αρνηθείτε την συμμετοχή στην μελέτη αυτή ή να αποχωρήσετε ανά πάσα ώρα χωρίς αυτό να αλλάξει την ποιότητα θεραπείας σας στην μονάδα.

Εάν επιθυμείτε να συμμετάσχετε στην μελέτη, παρακαλώ υπογράψτε παρακάτω:

Ονοματεπώνυμο

Ημερομηνία

Υπογραφή

Μάρτυρας Συμμετοχής